

**über die 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**

|                                                                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>                                                                  | <b>3</b>  |
| 1. Rechtsgrundlage .....                                                                                       | 3         |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung .....                                                                            | 3         |
| 3. Bürokratiekosten .....                                                                                      | 13        |
| 4. Verfahrensablauf .....                                                                                      | 13        |
| 5. Beschluss .....                                                                                             | 16        |
| 6. Anhang .....                                                                                                | 25        |
| 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....                                                                   | 25        |
| <b>B. Bewertungsverfahren .....</b>                                                                            | <b>32</b> |
| 1. Bewertungsgrundlagen .....                                                                                  | 32        |
| 2. Bewertungsentscheidung .....                                                                                | 32        |
| 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                       | 32        |
| 2.2 Nutzenbewertung .....                                                                                      | 32        |
| 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie .....                | 32        |
| 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in<br>Frage kommenden Patientengruppen ..... | 32        |
| 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                | 32        |
| 2.2.4 Therapiekosten .....                                                                                     | 32        |
| <b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen<br/>Stellungnahmeverfahrens .....</b>                      | <b>33</b> |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....                                                                | 34        |
| 2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....                                                                        | 39        |
| 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....                                              | 40        |
| 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....                                                                 | 40        |
| 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....                                                  | 41        |
| 5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....                                                                   | 42        |

|           |                                                                                                    |            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.2       | Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....                                             | 73         |
| 5.3       | Stellungnahme der medac GmbH .....                                                                 | 82         |
| 5.4       | Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....                            | 85         |
| 5.5       | Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....                                                          | 98         |
| 5.6       | Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und<br>Medizinische Onkologie (DGHO) ..... | 105        |
| <b>D.</b> | <b>Anlagen.....</b>                                                                                | <b>122</b> |
| 1.        | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....                                                         | 122        |
| 2.        | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                  | 150        |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 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](http://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 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 Stellung-

nahmen 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Radium-223 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 (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, patientenindividuell 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.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

---

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

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 Docetaxel-haltigen 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 Docetaxel-haltigen 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 erneu-

te 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 kastrations-

resistentem 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 (im Folgenden: Radium-223) wie folgt bewertet:

##### 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.

##### 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 Nut-

zens, 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 m<sup>2</sup> (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 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 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**

| <b>Sitzung</b>              | <b>Datum</b>                 | <b>Beratungsgegenstand</b>                                                                  |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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<br>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

## **5. Beschluss**

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



## **Radium-223-dichlorid**

Beschluss vom: 19. Juni 2014

In Kraft getreten am: 19. Juni 2014

BAnz AT 18.07.2014 B4

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

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

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **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]<br>p-Wert<br>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]<br>p < 0,001<br>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]<br>p < 0,001<br>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]<br>p < 0,001<br>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]<br>p = 0,068                                         |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                    |                                          |                                  |     |                                  |                                                                            |
| Endpunkt                                                     | N                                        | Patienten mit Ereignis n (%)     | N   | Patienten mit Ereignis n (%)     | Effektschätzer [95 %-KI]<br>p-Wert<br>Absolute Differenz <sup>b</sup>      |
| FACT-P<br>– 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]<br>p = 0,023<br>AD: + 7,5 %                          |
| Szenario 2                                                   | 614                                      | 136 (22,1)                       | 307 | 50 (16,3)                        | RR: 1,37 [0,94; 1,99]<br>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<br/>n (%)</b> | <b>N</b> | <b>Patienten mit Ereignis<br/>n (%)</b> | <b>Effektschätzer<br/>[95 %-KI]<br/>p-Wert<br/>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<br>[0,73; 0,96]<br>p = 0,014<br>AD: - 8,6 %                              |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 oder 4)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |                                         |          |                                         |                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 600      | 324 (54,0)                              | 301      | 178 (59,1)                              | RR: 0,91<br>[0,81; 1,03]<br>p = 0,146                                             |
| <b>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |                                         |          |                                         |                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 600      | 96 (16,0)                               | 301      | 58 (19,3)                               | RR: 0,83<br>[0,62; 1,12]<br>p = 0,238                                             |
| <b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                                         |          |                                         |                                                                                   |
| Diarrhö                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 600      | 151 (25,2)                              | 301      | 45 (15,0)                               | RR: 1,68<br>[1,24; 2,28]<br>p < 0,001<br>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:<br>1 Zyklus = 4 Wochen<br>Tag 1: 1 x täglich | 6                                        | 1                                     | 6                                    |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon |                                                         |                                          |                                       |                                      |
| Docetaxel                                                                     | In Zyklen:<br>1 Zyklus = 3 Wochen<br>Tag 1: 1 x täglich | 17 Zyklen <sup>1</sup>                   | 1                                     | 17                                   |
| Prednison <i>oder</i> Prednisolon                                             | kontinuierlich,<br>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<br>(Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)                   | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte        |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Radium-223-dichlorid     | Herstellerabgabepreis:<br>5 489,00 € <sup>4,5,6</sup><br>Xofigo® 1000 kBq/ml Injektionslösung<br>1 Durchstechflasche | Sachkostenpauschale im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) |
| Docetaxel                | 1 554,98 €<br>DOCETAXEL Accord 160 mg/8 ml; Infusionslösungskonzentrat<br>1 Durchstechflasche                        | 1 357,68 €<br>[1,80 € <sup>7</sup> ; 195,50 € <sup>8</sup> ] |
| Prednison                | 16,41 € <sup>9</sup><br>Tabletten 5 mg; 100 Stück                                                                    | 14,18 €<br>[1,80 € <sup>7</sup> ; 0,43 € <sup>8</sup> ]      |
| Prednisolon              | 15,10 € <sup>9</sup><br>Tabletten 5 mg; 100 Stück                                                                    | 12,97 €<br>[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:<br>Dexamethason 3 x 8 mg, oral | 112,40 € <sup>9,10</sup><br>100 Tabletten<br>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                                                                     | 23 080,56 €                          |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen                                          | 57,29 €                              |
| Prednison                                                                     | 103,50 €                             |
| Prednisolon                                                                   | 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 geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

<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.

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



## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
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 (BAZ. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. Juni 2014 (BAZ 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:

**Radium-223-dichlorid**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**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<br>vs.<br>BSC                                                   |
|----------|------------------|----------------------------------------|-----|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|          | N                | Mediane<br>Überlebenszeit<br>[95 %-KI] | N   | Mediane<br>Überlebenszeit<br>[95 %-KI] | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert<br>Absolute<br>Differenz (AD) <sup>b</sup> |

#### Mortalität

##### Gesamtüberleben

|  |     |                             |     |                             |                                                           |
|--|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
|  | 614 | 14,9 Monate<br>[13,9; 16,1] | 307 | 11,3 Monate<br>[10,4; 12,8] | HR: 0,70<br>[0,58; 0,83]<br>p < 0,001<br>AD: + 3,6 Monate |
|--|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|

#### Morbidität

##### Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis

|  |     |                             |     |                           |                                                           |
|--|-----|-----------------------------|-----|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
|  | 614 | 15,6 Monate<br>[13,5; 18,0] | 307 | 9,8 Monate<br>[7,3; 23,7] | HR: 0,66<br>[0,52; 0,83]<br>p < 0,001<br>AD: + 5,8 Monate |
|--|-----|-----------------------------|-----|---------------------------|-----------------------------------------------------------|

##### Subgruppen nach Begleittherapie mit Bisphosphonaten:

|      |     |                              |     |                            |                                                           |
|------|-----|------------------------------|-----|----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| ja   | 250 | 19,6 Monate<br>[16,5; n. e.] | 124 | 10,2 Monate<br>[7,8; 29,0] | HR: 0,49<br>[0,33; 0,74]<br>p < 0,001<br>AD: + 9,4 Monate |
| nein | 364 | 11,8 Monate<br>[9,3; 13,6]   | 183 | 8,4 Monate<br>[6,4; 19,5]  | HR: 0,77<br>[0,58; 1,02]<br>p = 0,068                     |

##### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | N | Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N | Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert<br>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<br>[1,09; 2,86]<br>p = 0,023<br>AD: + 7,5 % |
| Szenario 2 | 614 | 136 (22,1) | 307 | 50 (16,3) | RR: 1,37<br>[0,94; 1,99]<br>p = 0,099                |

#### EQ-5D

|  |                                          |  |  |  |  |
|--|------------------------------------------|--|--|--|--|
|  | Keine verwertbaren Ergebnisse vorhanden. |  |  |  |  |
|--|------------------------------------------|--|--|--|--|

#### Nebenwirkungen<sup>e</sup>

##### Unerwünschte Ereignisse gesamt

|  |     |            |     |            |                    |
|--|-----|------------|-----|------------|--------------------|
|  | 600 | 556 (92,7) | 301 | 285 (94,7) | k. A. <sup>f</sup> |
|--|-----|------------|-----|------------|--------------------|

##### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

|  |     |            |     |            |                                                      |
|--|-----|------------|-----|------------|------------------------------------------------------|
|  | 600 | 271 (45,2) | 301 | 162 (53,8) | RR: 0,84<br>[0,73; 0,96]<br>p = 0,014<br>AD: – 8,6 % |
|--|-----|------------|-----|------------|------------------------------------------------------|



| Endpunkt                                               | N   | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | N   | Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert<br>Absolute Differenz <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------|-----|---------------------------------|-----|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 oder 4) |     |                                 |     |                                 |                                                                          |
|                                                        | 600 | 324 (54,0)                      | 301 | 178 (59,1)                      | RR: 0,91<br>[0,81; 1,03]<br>p = 0,146                                    |
| Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse         |     |                                 |     |                                 |                                                                          |
|                                                        | 600 | 96 (16,0)                       | 301 | 58 (19,3)                       | RR: 0,83<br>[0,62; 1,12]<br>p = 0,238                                    |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse       |     |                                 |     |                                 |                                                                          |
| Diarrhö                                                | 600 | 151 (25,2)                      | 301 | 45 (15,0)                       | RR: 1,68<br>[1,24; 2,28]<br>p < 0,001<br>AD: + 10,2 %                    |

<sup>a</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A14-02).

<sup>b</sup> Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

<sup>c</sup> Patienten mit einer Verbesserung im FACT-P-Total Score um  $\geq 10$  Punkte.

<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 Unternehmens 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.

<sup>e</sup> Ereignisse im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis wurden ausgeschlossen.

<sup>f</sup> Aufgrund des hohen Anteils in beiden Gruppen keine Angabe zu vergleichenden Effektmaßen.

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

## 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:<br>1 Zyklus = 4 Wochen<br>Tag 1: 1 x täglich | 6 | 1 | 6 |
|----------------------|---------------------------------------------------------|---|---|---|

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel + Prednison oder Prednisolon

|                            |                                                         |                        |     |     |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------|-----|-----|
| Docetaxel                  | In Zyklen:<br>1 Zyklus = 3 Wochen<br>Tag 1: 1 x täglich | 17 Zyklen <sup>1</sup> | 1   | 17  |
| Prednison oder Prednisolon | kontinuierlich,<br>2 x 5 mg täglich                     | kontinuierlich         | 365 | 365 |

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

|                      |                                                            |                |     |     |
|----------------------|------------------------------------------------------------|----------------|-----|-----|
| Best-Supportive-Care | kontinuierlich,<br>patientenindividuell<br>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 | 4 170 kBq <sup>2</sup> | 5 x 1 000 kBq/ml | 6 | 6 Durchstechflaschen mit 6 ml Lösung 1 000 kBq/ml |
|----------------------|--------------|------------------------|------------------|---|---------------------------------------------------|

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel + Prednison oder Prednisolon

|                            |                      |                     |            |     |                                  |
|----------------------------|----------------------|---------------------|------------|-----|----------------------------------|
| Docetaxel                  | 75 mg/m <sup>2</sup> | 150 mg <sup>3</sup> | 1 x 160 mg | 17  | 17 Durchstechflaschen mit 160 mg |
| Prednison oder Prednisolon | 5 mg                 | 2 x 5 mg            | 2 x 5 mg   | 365 | 730 Tabletten mit 5 mg           |

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     | Herstellereabgabepreis:<br>5 489,00 € <sup>4, 5, 6</sup><br>Xofigo® 1 000 kBq/ml<br>Injektionslösung<br>1 Durchstechflasche | Sachkostenpauschale im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) |

<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.

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

<sup>5</sup> Xofigo® ist ein Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 8 und § 7 Arzneimittelgesetz (AMG). Gemäß § 47 Absatz 2 AMG erfolgt der Vertriebsweg direkt an den behandelnden Arzt. § 78 Absatz 1, 2, 3 AMG kommen nicht zur Anwendung, womit das Arzneimittel nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AM-PreisV) unterliegt. In der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2014) ist kein Apothekenverkaufspreis angegeben und es ist nur ein Taxe-Klinik-EK in Höhe von 5 489,00 € 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.





| Bezeichnung der Therapie | Kosten<br>(Apothekenabgabepreis nach<br>Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform<br>und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug<br>gesetzlich vorgeschriebener Rabatte     |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Docetaxel                | 1 554,98 €<br>DOCETAXEL Accord 160 mg/8 ml;<br>Infusionslösungskonzentrat<br>1 Durchstechflasche         | 1 357,68 €<br>[1,80 € <sup>7</sup> ; 195,50 € <sup>8</sup> ] |
| Prednison                | 16,41 € <sup>9</sup><br>Tabletten 5 mg; 100 Stück                                                        | 14,18 €<br>[1,80 € <sup>7</sup> ; 0,43 € <sup>8</sup> ]      |
| Prednisolon              | 15,10 € <sup>9</sup><br>Tabletten 5 mg; 100 Stück                                                        | 12,97 €<br>[1,80 € <sup>7</sup> ; 0,33 € <sup>8</sup> ]      |
| Best-Supportive-Care     | patientenindividuell unterschiedlich                                                                     |                                                              |

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung                                 | Kosten                                             | Kosten<br>pro Leistung | Anzahl<br>pro Patient<br>pro Jahr | Kosten<br>pro Patient<br>pro Jahr |
|--------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Docetaxel                | Prämedikation:<br>Dexamethason 3 x 8 mg,<br>oral | 112,40 € <sup>9, 10</sup><br>100 Tabletten<br>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 oder Prednisolon

|                                      |             |
|--------------------------------------|-------------|
| Docetaxel                            | 23 080,56 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 57,29 €     |
| Prednison                            | 103,50 €    |
| Prednisolon                          | 94,68 €     |

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

|                      |                                      |
|----------------------|--------------------------------------|
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich |
|----------------------|--------------------------------------|

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung                                                                      | Kosten<br>pro Einheit | Anzahl<br>pro Zyklus | Anzahl<br>pro Patient<br>pro Jahr | Kosten<br>pro Patient<br>pro Jahr |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Radium-223-dichlorid     | Radionuklidtherapie von<br>Knochenmetastasen                                          | k. A. <sup>12</sup>   | k. A.                | k. A.                             | k. A.                             |
| Docetaxel                | Zuschlag für die Herstellung<br>einer zytostatikahaltigen<br>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 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

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

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

<sup>9</sup> Festbetrag.

<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.



Herstellung von maximal 79 Euro 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

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Dezember 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*



### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1.     Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Radium-223-dichlorid



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Radium-223-dichlorid
- **Handelsname:** Xofigo®
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2014

### Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-01-01-D-094)

- [Modul 1 \(512.2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-416/2013-12-13\\_Modul1\\_Radium-223-dichlorid\\_mCRPC.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-416/2013-12-13_Modul1_Radium-223-dichlorid_mCRPC.pdf))
- [Modul 2 \(441.7 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-417/2013-12-13\\_Modul2\\_Radium-223-dichlorid\\_mCRPC.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-417/2013-12-13_Modul2_Radium-223-dichlorid_mCRPC.pdf))

- [Modul 3 \(2.0 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-418/2013-12-13\\_Modul3\\_Radium-223-dichlorid\\_mCRPC.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-418/2013-12-13_Modul3_Radium-223-dichlorid_mCRPC.pdf))

- [Modul 4 \(8.3 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-419/2013-12-13\\_Modul4\\_Radium-223-dichlorid\\_mCRPC.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-419/2013-12-13_Modul4_Radium-223-dichlorid_mCRPC.pdf))

- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(1.3 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-421/2014-01-31\\_Modul1-4\\_Ergaenzungen\\_Radium-223-dichlorid\\_mCRPC.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-421/2014-01-31_Modul1-4_Ergaenzungen_Radium-223-dichlorid_mCRPC.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(937.2 kB, PDF\)](#) ([http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-96/Radium-223-dichlorid\\_2014-D-094\\_Informationen%20zur%20zVT.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-96/Radium-223-dichlorid_2014-D-094_Informationen%20zur%20zVT.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Radium-223-dichlorid (Xofigo®)

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

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit multiplen Knochenmetastasen mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit multiplen Knochenmetastasen mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen, sowie für Patienten, 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, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Februar 2013

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(781.5 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02\\_Radium-223-dichlorid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2014
- Mündliche Anhörung: 12.05.2014

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Radium-223-dichlorid - 2014-01-01-D-094*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2014** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Radium-223-dichlorid - 2014-01-01-D-094* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.05.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.05.2014 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## **2. Ablauf der mündlichen Anhörung**

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.05.2014 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**  
**Wirkstoff Radium-223-dichlorid**

Stand: 05.05.2014

#### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation                                                            | Eingangsdatum |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Bayer Vital GmbH                                                        | 22.04.2014    |
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH                                         | 16.04.2014    |
| medac GmbH                                                              | 17.04.2014    |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)                   | 22.04.2014    |
| Janssen-Cilag GmbH                                                      | 22.04.2014    |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) | 22.04.2014    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

| Organisation                                                            | Name                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Bayer Vital GmbH                                                        | Fr. Dr. Münz-Wollny<br>Hr. Dr. Scheuring<br>Hr. Dr. Schwenke<br>Hr. Tamoschus |
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH                                         | Fr. Dr. Zaun<br>Fr. Dr. Schmalowsky                                           |
| medac GmbH                                                              | Hr. Dr. Erdmann<br>Fr. Reim                                                   |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)                   | Hr. Dr. Rasch<br>Dr. Dr. Dintsios                                             |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) | Hr. Prof. Dr. Wörmann                                                         |



## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

## 5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

|                   |                              |
|-------------------|------------------------------|
| Datum             | 22.04.2014                   |
| Stellungnahme zu  | Radium-223-dichlorid/Xofigo® |
| Stellungnahme von | <i>Bayer Vital GmbH</i>      |

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

#### 1. Einleitung

#### 2. Bildung von Subgruppen

Zu Bisphosphonaten und altersspezifischen-Subgruppen (BSC Population)

Zur Docetaxel-Population

#### 3. Ergebnissicherheit: Zur Abstufung des Beleges auf einen Hinweis - BSC Population

#### 4. Nicht anerkannte oder in die Bewertung einbezogene Endpunkte - BSC Population

Zur Ermittlung der Lebensqualität

Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS

Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur Opiattherapie

#### 5. Zusammenfassung: Patientenpopulationen und Zusatznutzen

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

#### Anhänge

#### Literaturverzeichnis

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Einleitung</b></p> <p>Am 13. November 2013 erhielt das Arzneimittel Radium-223-dichlorid (Handelsname: Xofigo®) die Zulassung in der Indikation für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) innerhalb der Europäischen Union. Dazu wurde von Bayer am 01. Januar 2014 das Nutzendossier vorgelegt. Am 01. April 2014 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Dossierbewertung veröffentlicht, auf die sich die vorliegende Stellungnahme von Bayer bezieht.</p> <p>Folgende Punkte werden in der vorliegenden Stellungnahme hervorgehoben und im Folgenden einleitend zusammengefasst:</p> <p>Docetaxel Population</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit im Hinblick auf das Gesamtüberleben und der belegten, guten Verträglichkeit, in einem sonst für eingreifende onkologische Therapien (wie Docetaxel) ungeeigneten Patientenkollektiv, erscheint es Bayer gerechtfertigt, den Nutzen für Radium-223-dichlorid bei Docetaxel-geeigneten Patienten zumindest mit einem <b>Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</b> zu klassifizieren.</li> </ul> <p>BSC Population</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nach Bewertung IQWiG ist für die Patientenpopulation &lt;65 Jahre sowie für das Patientenkollektiv ≥65 Jahre unter zusätzlicher Gabe von Bisphosphonaten ein erheblicher Zusatznutzen ange-</li> </ul> | <p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p> |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>zeigt. Bayer stimmt dieser Bewertung zu und konstatiert, dass Bisphosphonate für die Behandlung des ossär metastasierten Prostatakarzinoms nach heutigem Stand der evidenzbasierten Medizin in allen relevanten internationalen [1-3] und nationalen [4] Leitlinien empfohlen und in Deutschland in der klinische Praxis in mindestens 90% der Fälle verabreicht werden [5].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für die Ergebnissicherheit der Aussagen im Dossier wird weiterhin ein Beleg reklamiert, da die Patienten der Phase-II-Studie als ein von der Zulassung eingeschlossenes Kollektiv mit nicht vollständig erreichter Gesamtdosis bzw. Applikationszahl angesehen werden. Somit ist die im Nutzendossier bereitgestellte Metaanalyse aus klinischer sowie methodischer Sicht valide.</li> <li>- Bayer reklamiert die Betrachtung der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen des FACT-P Schmerzscores sowie des Instruments EQ-5D, zu dem neben den Summenscores die Domainscores nachgereicht wurden (Anlage 1), unter Berücksichtigung des entsprechenden Verzerrungspotentials: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mithilfe des Instruments FACT-P zeigt sich, dass durch Radium-223-dichlorid die Verschlechterung der Lebensqualität verzögert werden kann</li> <li>- Mithilfe des Instruments EQ-5D ergeben sich positive Resultate zur Lebensqualität unabhängig von der gewählten Methodik. Je nach Beobachtungszeitpunkt und Subdomain zeigen sich teils signifikante teils numerische Vorteile bzw. keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</li> </ul> </li> <li>- Bayer reklamiert, folgende Endpunkte aufgrund ihrer, in dieser Stellungnahme nochmals dargelegten, hohen Patientenrelevanz</li> </ul> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>in die Gesamtschau zur Nutzenbewertung einzubeziehen: „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Tumorthherapie“, „Zeit bis zur ersten Veränderung des ECOG-PS“ sowie „Zeit bis zur Opiattherapie“.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bayer reklamiert unter Bezugnahme sowohl auf das vorgelegte Nutzendossier zu Radium-223-dichlorid, und auf die vom IQWiG dargelegte Bewertung als auch unter Bezugnahme auf die Ausführungen in dieser Stellungnahme <b>einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b> für die gesamte BSC-Population.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Bildung von Subgruppen</b></p> <p>Subgruppenanalysen werden in klinischen Studien häufig eingesetzt, um die Konsistenz des Effektes in Subgruppen im Vergleich zur Gesamtpopulation explorativ zu untersuchen. Konfirmatorische Analysen und eine entsprechende Stichprobenanpassung gibt es in klinischen Studien in der Regel nicht. Die Subgruppenbetrachtung nach Altersgruppen ist regulatorisch erforderlich, aber für die Bewertung des Zusatznutzens mit großer Vorsicht zu interpretieren.</p> <p><b>Zu Bisphosphonaten und altersspezifischen-Subgruppen (BSC Population)</b></p> <p>Bisphosphonate sind heute auf Grund ihrer präventiven Wirkung auf SRE beim CRPC nach den Kriterien der EbM als BSC-Standard anzusehen. Für die Subgruppe der Patienten, welche begleitend zur Ra-223-Therapie mit Bisphosphonaten behandelt wurden, konnte in der AL-SYMPCA-Studie eine bessere Wirksamkeit gegenüber der ebenfalls mit</p> | <p><i>Subgruppen nach Alter (&lt; 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)</i></p> <p>Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 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 &lt; 65 Jahre und für Patienten ≥ 65 Jahre abgesehen.</p> <p><i>Subgruppen nach begleitender Bisphosphonat-Therapie (Ja / Nein)</i></p> <p>Die a priori geplante Subgruppenanalyse zu dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis“ weist auf einen Unterschied im Behandlungsergebnis hin, je nach dem, ob der Patient</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Bisphosphonaten behandelten Placebo-Gruppe gezeigt werden. Dies ist auch leicht aus der Lage des Punktschätzers dieser Subgruppenauswertung erkennbar.</p> <p>Obwohl Bisphosphonate für die Prävention von SRE beim metastasierenden Prostatakarzinom bereits seit 2002 (Zolendronat) zugelassen sind, wurde deren Einsatz erst später in den nationalen und internationalen Leitlinien ausdrücklich zur Prävention von SRE empfohlen. Auf Basis einer Studie aus dem Jahr 2004 wird deutlich (Soerdjbalie-Maikoe et al. (2004) mit Einsatz von Bisphosphonaten bei 41/84 = 49% der Patienten [6]), dass zum Zeitpunkt des Studienanfangs der ALSYMPCA Studie, diese Therapie noch nicht in die Leitlinien aufgenommen war. Erst in den darauf folgenden Jahren wurde die Leitlinie in verschiedenen Ländern in die klinische Praxis umgesetzt. Das Studienkollektiv der ALSYMPCA-Studie reflektiert diese verzögerte Adaptation an die internationalen Leitlinien, da nur 40,6% der Patienten (374/921) im Rahmen der „Best Supportive Care“ Therapie begleitend mit Bisphosphonaten behandelt wurden.</p> <p>Aktuell wird eine Therapie mit Bisphosphonaten bzw. Denosumab zur Prävention von SRE beim ossär metastasierenden Prostatakarzinom von den relevanten internationalen Leitlinien der EAU[3], NCCN[2] und ESMO[1] sowie der interdisziplinären deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom[4] empfohlen. Aktuelle Reviews bestätigen (Poon et al. (2013)[7], Tolia et al. (2014)[8] und Zustovich (2014) [9]), dass die Therapie mit Bisphosphonaten bzw. Denosumab jetzt als Therapiestandard zur Prävention von SRE bei Patienten mit ossär metastasierendem CRPC angesehen wird. Dieses wird in Deutschland von den behandelnden Ärzten weitgehend umgesetzt. Laut Diel et al. (2012) [5] kommen in Deutschland bei ca. 90% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom Bisphosphonate zum Einsatz. Die Annahme, dass</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Bisphosphonate bzw. Denosumab bei ca. 90% der ossär metastasierenden Prostatakarzinom Patienten in Deutschland zum Einsatz kommt, erscheint auf Grund der überzeugenden Studienlage (Saad et al. (2004)[10]; Fizazi et al. (2011)[11]), der eindeutigen Empfehlung in den Leitlinien und der zunehmenden Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom in zertifizierten Prostata-Zentren mit Verpflichtung zur qualitätsgesicherten und leitliniengemäßen Therapie konservativ, wird jedoch als beste Schätzung anerkannt.</p> <p><u>Patienten <math>\geq 65</math> Jahre und ohne begleitende Therapie mit Bisphosphonaten</u></p> <p>Für die Anwendung von Bisphosphonaten im hier vorliegenden Patientenkollektiv gibt es nur sehr eingeschränkte Kontraindikationen wie beispielsweise Unverträglichkeit der Substanz, eingeschränkte Nierenfunktion oder erhöhtes Risiko für eine Kiefer-Osteonekrose (siehe Fachinformation zu Zometa® [12]).</p> <p>Nichtsdestotrotz belegt das von Bayer vorgelegte Nutzendossier eindeutig, dass auch für die Subgruppe der Patienten <math>\geq 65</math>, die keine begleitende Bisphosphonat-Therapie erhalten, ein deutlicher Zusatznutzen für die Verlängerung des Gesamtüberlebens besteht, der aus der Lage des Punktschätzers dieser Subgruppenanalyse hervorgeht. Darüber hinaus zeigt sich auch bei der Verzögerung des Auftretens von symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen ein Vorteil für die Behandlung mit Radium-223-dichlorid, obwohl diese Patientengruppe auf Grund von Ko-Morbiditäten nur bedingt mit wirksamen aber eingreifenden Tumortherapien behandelbar ist. So zeigt sich in der im Nutzendossier zu Radium-223-dichlorid von Bayer vorgelegten Metaanalyse für den Endpunkt Morbidität ein Hazard Ratio von 0,713 (95% KI 0,579; 0,879) und für die Zeit bis zum ersten SSE ein Hazard Ratio von 0,723 (95% KI 0,559; 0,936). Für die Patienten ohne Opiattherapie zeigt sich</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>zudem in den Patienten ohne Begleittherapie mit Biphosphonaten ein Hazard Ratio von 0,565 (95% KI 0,389; 0,822). In den SUE zeigt sich für diese Patientengruppe ein beträchtlich geringerer Schaden durch Radium-223-dichlorid mit einem Hazard Ratio von 0,577 (95% KI 0,410; 0,811). Somit zeigt sich in der Gesamtschau ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten, die keine begleitende Bisphosphonat-Therapie erhalten. Dieser besitzt einen umso höheren Stellenwert, da diese Patienten nicht die Möglichkeit haben, vom Einsatz der Bisphosphonate zu profitieren, sodass die mit Radium-223-dichlorid erreichbare Reduktion von SSE eine sehr hohe therapeutische Relevanz erhält.</p> <p><b>Zur Docetaxel-Population</b></p> <p>Der von Bayer vorgelegte „qualitative indirekte Vergleich“ wurde vom IQWiG inhaltlich nicht kommentiert und aus rein formalen Gründen abgelehnt.</p> <p>Obwohl in der ALSYMPCA-Studie (BC1-06) Docetaxel-geeignete Patienten ausgeschlossen wurden, und somit ein indirekter Vergleich zwischen Docetaxel-Studien bei Patienten mit CRPC und den Daten der ALSYMPCA-Studie formal nicht möglich war, erscheint es nach Auffassung von Bayer doch möglich diese Patientenkollektive im Sinne eines qualitativen indirekten Vergleichs zu betrachten. So ist anhand der Hazard-Ratios der Studien von einer zumindest vergleichbaren Wirksamkeit im Hinblick auf das Gesamtüberleben auszugehen. Auf Grund der überzeugend belegten guten Verträglichkeit in einem sonst für eingreifende onkologische Therapien (wie Docetaxel) ungeeigneten Patientenkollektiv erscheint es Bayer gerechtfertigt, den Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid bei Docetaxel-geeignete Patienten zumindest mit ei-</p> | <p>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.</p> |



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>nen Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen einzuschätzen.</p> <p><u>Zur Anzahl der Patienten, die für Docetaxel geeignet sind:</u></p> <p>Bezüglich der Anzahl an Patienten in der Docetaxel-geeigneten Population folgt Bayer dem Ansatz des IQWiG: Die 22% der Docetaxel geeigneten Patienten sind mit hoher Wahrscheinlichkeit als eine Überschätzung einzustufen. Dies basiert auf der Tatsache, dass Bayer für die Quantifizierung dieser Patientenpopulation implizit angenommen hat, dass alle Patienten die Docetaxel erhalten haben gleichzeitig auch mit dem Therapieziel der Überlebensverlängerung therapiert wurden. Die ermittelte Population erfasst somit Patienten mit einer abgeschlossenen Behandlung mit Docetaxel sowie Patienten mit einer therapierefraktären Behandlungssituation unter Docetaxel (S. 75). Laut Beratungsgespräch mit dem G-BA sind diese Patienten jedoch der BSC-Population zuzurechnen (S. 75).</p> <p>Aufgrund der Einführung von neuen zielgerichteten Therapien in die Behandlung des CRPC wie Abirateron, Enzalutamid, Radium-223-dichlorid und Sipuleucel-T, die das Gesamtüberleben bei vorteilhafter Verträglichkeit verlängern, ist mit einer zunehmend zurückhaltenderen Indikationsstellung für eine Chemotherapie zu rechnen [9, 13-17].</p> | <p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine konkreten Konsequenzen für die Feststellung der Anzahl der Patienten. Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> |
| <p><b>Ergebnissicherheit: Zur Abstufung des Beleges auf einen Hinweis - BSC Population</b></p> <p>Bayer kann die nicht-Berücksichtigung der Phase-II-Studie BC1-02 und der darauf basierenden Metaanalyse aus formalen Gründen nicht nachvollziehen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>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</p>                                                   |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Die Patientenpopulation und Dosierung pro Behandlungszyklus sind sowohl mit dem Inhalt der jetzt erteilten Zulassung als auch mit der der Zulassung zugrunde liegenden ALSYMPCA-Studie vereinbar. Das doppelt-blinde randomisierte Studiendesign würde es durchaus erlauben, diese Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Radium-223-dichlorid heranzuziehen.</p> <p>Darüber hinaus enthält die Fachinformation von Radium-223-dichlorid Warnhinweise, die einen möglichen Abbruch der Therapie auch bei weniger als 6 Applikationen bedingen können. Somit können die Patienten der Phase-II-Studie als ein von der Zulassung eingeschlossenes Kollektiv mit nicht vollständig erreichter Gesamtdosis bzw. Applikationszahl angesehen werden, das gemäß Intent-to-treat Ansatz der ALSYMPCA Studie Berücksichtigung finden muss. Die formale Argumentation der Ablehnung einer nur auf 4 Applikationen beschränkten Studie ist klinisch nicht nachvollziehbar.</p> <p>Eine Beurteilung der erreichten Daten zur Wirksamkeit nach nur 4 Applikationen erscheint zudem konservativ, da in der Onkologie in der Regel die Wirksamkeit mit zunehmender Anzahl der Therapiezyklen zunimmt. Somit wäre durch den Einschluss dieser Studie eine Verzerrung im Hinblick auf eine Überschätzung des Therapieeffektes extrem unwahrscheinlich. Gleichzeitig würde die Berücksichtigung einer zweiten doppelt-blinden randomisierten Studie es dem G-BA erlauben, eine sicherere Beurteilung des Zusatznutzens vorzunehmen, da es sich um eine zweite unabhängige Studie handelt. Die auf der Metaanalyse beider Studien beruhende Beurteilung des Zusatznutzens, insbesondere für die Endpunkte Gesamtüberleben und SSE, entspricht den Kriterien der evidenzbasierten Medizin und den Anforderungen des G-BA.</p> <p>Eine Beurteilung der Sicherheit im Hinblick auf die üblicherweise ver-</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| wendete Darstellung der höchsten Ausprägung des Grades der aufgetretenen UE wird durch die nur viermalige Applikation kaum beeinträchtigt, da im Regelfall bei den Patienten nach einer Applikation beobachtete UE sich bis zum nächsten Zyklus wieder zurückbilden. Auch im Hinblick auf die Gesamtanzahl der beobachteten UE pro Patient besteht auf Grund des doppelt-blinden randomisierten Designs nur ein geringes Verzerrungspotential.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>Nicht anerkannte oder in die Bewertung einbezogene Endpunkte - BSC Population</b></p> <p><b>Zur Ermittlung der Lebensqualität</b></p> <p><u>Lebensqualität mit FACT-P:</u></p> <p>Der FACT-P Fragebogen ist ein weltweit eingesetztes und validiertes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Patienten mit Prostatakarzinom. Es sei diesbezüglich auch auf die IQWiG-Dossierbewertung des Wirkstoffes Abirateronacetat im neuen Anwendungsgebiet verwiesen.</p> <p>Die nach der Verfahrensordnung geforderte Rücklaufquote von <math>\geq 95\%</math>, die für eine verzerrungsarme Beurteilung der Lebensqualität gefordert wird, erscheint in einem Kollektiv alter und schwer kranker Tumorpatienten aus Gründen der beschränkten Compliance der Patienten und methodischer Probleme (z.B. Drop-out bei frühem Progress) kaum möglich.</p> <p>Zum einen ist es alten und zum Teil sehr schwer erkrankten Patienten oftmals nicht mehr möglich, die aufwendigen Instrumente (wie z.B. Aus-</p> | <p>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.</p> <p>Um die Ergebnisse zu der Responderanalyse dennoch berücksichtigen zu können, wurden vom IQWiG in der Dossierbewertung eigene Aus-</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>füllen von Fragebögen) zur Erhebung der Lebensqualität adäquat zu bedienen. Zum anderen ergibt sich ein ethisch-moralischer sowie häufig rechtlicher Konflikt, Patienten nach Verlassen der Studie weiter bezüglich der Lebensqualität zu beobachten. In vielen Fällen deckt der rechtliche Rahmen eine über die aktive Studienpartizipation hinausgehende Beobachtung nicht ab und aus ethisch-moralischer Sicht ist es einem Großteil der Patienten nicht zuzumuten, sich in ihrer, der Therapie bzw. der Studie anschließenden, terminalen Phase des Lebens noch mit dem Ausfüllen von Lebensqualitäts-Fragebögen zu befassen.</p> <p>Eine unterhalb des Targets von 95% liegende Rücklaufquote zeigte sich auch bei anderen kürzlich zugelassenen neuen Medikamenten in der Onkologie, was auf prinzipielle methodische Probleme bei der Erhebung der Lebensqualität in diesen Patientenpopulationen hinweist (Siehe Nutzendossiers: Kadcyla®, Giotrif®, Tafinlar®, Zelboraf®, Imnovid®, Inlyta®, Zaltrap®, Adcetris®, Xalkori®, Halaven®, Yervoy®).</p> <p>Das IQWiG bestätigt einen Trend für eine länger anhaltende Konservierung der Lebensqualität nach Behandlung mit Radium-223-dichlorid (S. 28, 31). So räumt das IQWiG in seiner Beurteilung der Untersuchung der Lebensqualität mit FACT-P ein, dass offensichtlich durch Radium-223-dichlorid die Verschlechterung der Lebensqualität verzögert werden könnte (S. 31). Bayer schließt sich dieser Sichtweise an und hält die signifikante Verlangsamung des Verlustes an Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einer nicht mehr kurativ behandelbaren Erkrankung für einen wichtigen patientenbezogenen Zusatznutzen. Hier ist insbesondere auf die Kohärenz der längeren Konservierung der Lebensqualität und den positiven Resultaten in der Analyse der Nebenwirkungen hinzuweisen. Dass der Interpretation der positiven Lebensqualitäts-Ergebnisse zu folgen ist wird durch die geringe bzw. überwiegend</p> | <p>wertungen 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.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>begünstigende Rate an unerwünschten Ereignissen des Ra-223 Patientenkollektivs gegenüber der Vergleichsgruppe untermauert.</p> <p>Es ist festzuhalten, dass im Rahmen der ALSYMPCA-Studie die Erhebung der Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit großer Anstrengung und Sorgfalt geplant und ausgeführt wurde.</p> <p>Die an mehreren Stellen in der IQWiG-Bewertung (z.B. S. 30) festgestellte Rücklaufquote von unter 70% ist unseres Erachtens nicht zutreffend. Aus Bayer Sicht kann das Ausfüllen eines Fragebogens nur von einem Patienten erwartet werden, der auch noch in der Studie behandelt und betreut wird und nicht anhand der zu Studienbeginn randomisierten Patienten, von denen bis zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine bestimmte Anzahl die Studie aus unterschiedlichen Gründen verlassen hat [18]. Insofern bewertet Bayer die Erhebung dieser Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen der in der onkologischen Phase-III Studie (ALSYMPCA) gegebenen Umstände und Rahmenbedingungen als bestmöglich durchgeführt. Dies trifft umso mehr zu, da bekannt ist, dass die Rücklaufquoten bei Patienten, die eine palliative im Gegensatz zu einer kurativen Therapie bekommen, generell geringer sind [19].</p> <p><u>Lebensqualität mit EQ-5D:</u></p> <p>Die Ergebnisse aus der Auswertung des generischen Fragebogens EQ-5D wurden im Nutzendossier als Summe, ohne Ausweis der Einzelkomponenten, für die einzelnen Patienten dargestellt.</p> <p>Die Lebensqualität anhand der Summenscores des EQ-5D Utility Index und des VAS wurde vom IQWiG im vorgelegten Nutzendossier als nicht relevant betrachtet (S. 67). Bayer weist im Folgenden auf die Relevanz der Analysen und Ergebnisse des Utility Index und des VAS hin. Insbesondere der VAS erschließt das Befinden des individuellen Patienten</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>und gewichtet diejenigen Aspekte der Lebensqualität, die diesem Patienten als wichtig erscheinen.</p> <p>Da das IQWiG jedoch die Resultate der Einzelkomponenten des EQ-5D Utility Index als patientenrelevant erachtet, werden diese Ergebnisse in dieser Stellungnahme nachgereicht. Die Einzelkomponenten wurden in der ALSYMPCA-Studie erhoben und sind im Studienbericht dargestellt. Für diese Einzelkomponenten wurde der Anteil derjenigen Patienten errechnet, die die jeweiligen Antwortkategorien (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) wählten.</p> <p>Die Analysen der Subdomains des EQ-5D Utility Index finden sich im Anhang 1:</p> <p>Insgesamt zeigt sich in den Subdomains Mobilität, "Usual activity score" und im Angst/Depressionsscore ein <i>signifikanter Vorteil</i> von Radium-223 in der Änderung von Baseline zur Woche 16 (Mobilität LS-Mittelwert -0,12 (95% KI -0,19; -0,04), Usual activity score LS-Mittelwert -0,12 (95% KI -0,22; -0,02), Angst/Depression LS-Mittelwert -0,11 (95% KI -0,19; -0,03)).</p> <p>In den Subdomains "Self-care Score" und "Pain/Discomfort Score" zeigen sich zumindest <i>numerische Vorteile</i> (Self-care LS-Mittelwert -0,07 (95% KI -0,14; 0,01), Pain/Discomfort LS-Mittelwert -0,07 (95% KI -0,15; 0,01)). Damit zeigt sich konsistent ein Vorteil in allen Subdomains in der Änderung von Baseline zur Woche 16.</p> <p>In den späteren Studienzeitpunkten (Woche 24 und Follow-up 2) finden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Schlussfolgernd ist festzuhalten, dass die positiven Resultate zur Lebensqualität nach EQ-5D unabhängig von der gewählten Methodik die gleichen Effekte aufweisen. Die Ergebnisse nach Summenscore sowie</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>nach Domainscore verdeutlichen, dass sich für die Lebensqualität unter Radium-223-dichlorid Therapie je nach Beobachtungszeitpunkt teils signifikante, teils numerische Vorteile zeigen bzw. sich keine Unterschiede in den Behandlungsgruppen ergeben. Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur ersten nachfolgenden Tumorthherapie</p> <p>Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Tumorthherapie“ ist unter Berücksichtigung der klinischen Praxis als patientenrelevant einzustufen. Der Beginn einer neuen Tumorthherapie (z.B. palliative Chemotherapie oder Strahlentherapie) geht üblicherweise mit der Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten einher.</p> <p>Die Einleitung einer neuen Therapie in einer palliativen Behandlungssituation erfolgt insbesondere dann, wenn der Patient aufgrund seiner Tumorerkrankung symptomatisch ist (z.B. durch Schmerzen, skelettale Ereignisse, Verschlechterung des Allgemeinzustandes), oder dann, wenn unmittelbare, für den Patienten wahrnehmbare Konsequenzen zu befürchten sind, falls keine baldige Therapie erfolgt (z.B. drohende Rückenmarkskompression infolge fortgeschrittener Metastasierung, Kompression des Urogenitaltraktes mit beginnender postrenaler Niereninsuffizienz usw.).</p> <p>Diese Empfehlungen finden sich auch in der S3-Leitlinie [4] und der EAU-Leitlinien [3] wieder, welche die Indikation zur Chemotherapie im Stadium des symptomatischen mCRPC sehen, da der Patient „mit Einleitung der Chemotherapie therapiebedingt symptomatisch wird“ [4].</p> <p>So erfolgt der Beginn einer nachfolgenden Tumorthherapie (wie Chemo- oder Strahlentherapie) in der palliativen Situation eines ossär metastasierenden CRPC auf der Basis spürbarer Symptome, die eine zusätzliche spürbare Belastung für den Patienten darstellen und zudem regulär mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert sein können.</p> | <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Der Beginn einer weiteren nachfolgenden Tumorthherapie zur Behandlung des ossär metastasierten CRPC bedeutet für die Patienten einen gravierenden Einschnitt in ihr Leben und den Eintritt in ein weiter fortgeschrittenes, prognostisch ungünstiges und schweres Krankheitsstadium. Somit stellt der notwendige Beginn einer neuen Tumorthherapie auch immer eine deutliche psychische Belastung für den Patienten dar, da damit für diesen der weiter progrediente Verlauf der Tumorerkrankung mit mangelnden Behandlungsalternativen und Nähe zum finalen Stadium der Erkrankung nachdrücklich erlebbar dokumentiert wird [20-22].</p> <p>Da der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Tumorthherapie“ objektiv und standardisiert im Rahmen einer doppelt-blinden randomisierten Studie erhoben wurde, ist von einem insgesamt nur geringen Verzerrungspotential auf Studienebene auszugehen, was die Validität dieses Endpunktes zusätzlich untermauert.</p> <p>Bayer erscheint es somit gerechtfertigt den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Tumorthherapie“ zu berücksichtigen und auf Grund der deutlichen Verzögerung des Eintritts dieses Endpunktes in der Radium-223-dichlorid-Gruppe hierfür einen Zusatznutzen auszuweisen.</p> <p><b>Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS</b></p> <p>Vom IQWiG wird angeführt, dass die Einschätzung des ECOG-PS durch den Arzt auf einer unspezifischen Skala ohne definierte Fragen erfolgt und dass diese deshalb keine Patientenrelevanz besitzt (S. 64).</p> <p>Die Bewertung des Endpunktes „Verschlechterung des ECOG-PS“, die in der ALSYMPCA-Studie als Reduktion des ECOG-PS um 2 Punkte</p> |                                                     |



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>definiert wurde, als nicht patientenrelevant darzustellen, mit einem Verweis auf die Fremdeinschätzung des Performance-Status (durch den Arzt) und einer fehlenden Validierung, ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. So erscheint es für die mit der Behandlung des Patienten befassten onkologischen Ärzte selbstevident, dass eine Reduktion des körperlichen Allgemeinzustandes von „Normale, uneingeschränkte Aktivität“ zu „Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen“ als Veränderung von ECOG-PS 0 zu 2 oder „Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich“ zu „Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden“ als Änderung von ECOG-PS 1 zu 3 einen drastischen Einfluss auf das erlebte körperliche Wohlbefinden des Patienten hat. Die ECOG-PS Skala ist somit als spezifisch und zudem validiert anzuerkennen. Darüber hinaus trägt die Messung der ECOG-PS Veränderung auf Basis der Werteveränderung um 2 Punkte anstatt um einen Punkt nochmals deutlich zur Objektivierung der Angaben bei, da sich die spezifischen Fragen der ECOG-PS Level bei 2 Punktwerten deutlich unterscheiden.</p> <p>Die gute Korrelation des ECOG-PS mit der Lebensqualität wurde bereits in prospektiven Studien nachgewiesen [23] und wird auch in einem Review von Cella et al. bestätigt [24]. Nach einer Analyse von Tharalingam et al. ist der ECOG-PS in Studien zu Knochenmetastasen das am häufigsten eingesetzte Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität [25]. Die vom IQWiG angeführte teilweise Überschneidung dieses Endpunktes mit dem Gesamtüberleben bei Versterben des Patienten (ECOG-PS = 5) trat nur bei 4 Patienten auf und verzerrt somit das Ergebnis kaum. Bayer hat für eine bessere Beurteilung dieses Endpunktes eine nochmalige Analyse des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS“ unter Ausschluss der 4 verstorbenen</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Patienten durchgeführt (Anhang 1). Diese Analyse belegt nachdrücklich einen signifikanten Vorteil für Radium-223-dichlorid in der Verzögerung des körperlichen Allgemeinzustandes (HR 0,668 (95% KI 0,518; 0,860), p=0.0017).</p> <p>Im Gegensatz zum Schmerz, der unmittelbar nur vom Patienten wahrgenommen und im Hinblick auf seine Bedeutung vom Patienten selbst beurteilt werden kann, ist es für den körperlichen Allgemeinzustand im Rahmen einer doppelt-blinden randomisierten Studie möglich, diesen an Hand der ECOG-PS Werte durch einen objektiven Untersucher zu beurteilen. Da diese Beurteilung objektiv an Hand einer validierten Skala erfolgt, sind auch keine Verzerrungen durch eine Gewöhnung des Patienten an seine eingeschränkte körperliche Verfassung zu befürchten. Somit erscheint es Bayer angemessen die „Verschlechterung des ECOG-PS“ als patientenrelevanten Endpunkt anzuerkennen und darauf basierend einen formalen Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid auszuweisen.</p> <p><b>Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur Opiattherapie</b></p> <p>Die Ablehnung des Endpunktes „Zeit bis zur Opiattherapie“ wird durch Bayer inhaltlich beanstandet, da für die Subgruppe der Patienten ohne Opiattherapie bei Studienbeginn (Metaanalyse: 287 von 647 Patienten (44%) in der Radium-223-dichlorid Gruppe und 155 von 338 Patienten (46%) in der BSC-Gruppe) eine signifikante Verzögerung des Auftretens von schweren Schmerzen, die eine potentiell nebenwirkungsreiche Therapie mit Opiaten verzögert, nachgewiesen werden konnte. Dieser Endpunkt ist bekanntermaßen patientenrelevant und wurde bereits von IQWiG in der Beurteilung anderer Dossiers anerkannt (Siehe Nutzen-dossier: Abirateronacetat neues Anwendungsgebiet). Bayer reklamiert,</p> | <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>dass der Endpunkt „Zeit bis zur Opiattherapie“ zumindest in der Subgruppe der Patienten ohne Opiattherapie zu Beginn der Studie als patientenrelevanten Endpunkt anzuerkennen ist. Darauf basierend ist ein formaler Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid in dieser Subgruppe nachgewiesen.</p> <p><b>Zusammenfassung: Patientenpopulationen und Zusatznutzen</b></p> <p>Insgesamt ergibt sich für die <b>BSC Population ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für die Patienten ab einem Alter von mindestens 65 Jahren ohne Begleittherapie mit Biphosphonaten beansprucht Bayer für Radium-223-dichlorid einen <b>Beleg für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen</b>. Da in Deutschland der überwiegende Teil der Patienten mit ossär metastasiertem CRCP Biphosphonate erhält, ist diese Subgruppe als klein anzusehen.</li> <li>- Für die Patienten unter 65 Jahren sowie die Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren mit Begleittherapie mit Biphosphonaten beansprucht Bayer für Radium-223-dichlorid einen <b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b></li> </ul> <p>Für Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung -Docetaxel Population- beansprucht Bayer, wie schon im Dossier dargelegt, einen <b>Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</b>.</p> <p>Folgende Tabelle stellt die vom IQWiG proklamierten Subgruppen und die auf Basis der IQWiG-Dossierbewertung hergeleiteten Patientenzahlen sowie die in dieser Stellungnahme nochmals dargelegten Wahr-</p> | <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                        |                             |     |                     |                                    |                     |                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                                                                                                                     |                            |                 |                     |                 |                     |                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----|---------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|
| scheinlichkeiten und Ausmaße des Zusatznutzens dar.                                                                                                                                                                                                         |                             |     |                     |                                    |                     |                                          |                                                     |                                                                                                                                     |                            |                 |                     |                 |                     |                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |     |                     |                                    |                     |                                          |                                                     | Tabelle 1: Überblick über Anzahl der Patienten in den vom IQWiG konstatierten Subgruppen mit dem von Bayer definierten Zusatznutzen |                            |                 |                     |                 |                     |                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |     |                     |                                    |                     |                                          |                                                     | Patienten-<br>gruppe                                                                                                                | Anzahl der<br>Patienten    | Sub-<br>gruppen | Anzahl<br>Patienten | Sub-<br>gruppen | Anzahl<br>Patienten | Wahrscheinlich-<br>keit und Ausmaß<br>des Zusatz-<br>nutzens |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |     |                     |                                    |                     |                                          |                                                     | <b>Docetaxel-<br/>Population:</b><br>Patienten mit<br>dem Thera-<br>pieziel der<br>Lebensverlän-<br>gerung                          | max.<br>4.981 <sup>1</sup> |                 |                     |                 |                     | Hinweis, nicht<br>quantifizierbar                            |
| <b>BSC-<br/>Population:</b><br>Patienten mit<br>dem Thera-<br>pieziel der<br>Symptomkon-<br>trolle und der<br>Vermeidung<br>von Folge-<br>komplika-<br>tionen sowie<br>Patienten, für<br>die eine The-<br>rapie mit<br>Docetaxel<br>nicht in Frage<br>kommt | min.<br>17.659 <sup>1</sup> | <65 | 4.415 <sup>2</sup>  |                                    |                     | Beleg, erheb-<br>lich                    |                                                     |                                                                                                                                     |                            |                 |                     |                 |                     |                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                             | ≥65 | 13.244 <sup>2</sup> | Mit Bis-<br>phos-<br>phona-<br>ten | 12.185 <sup>3</sup> | Beleg, erheb-<br>lich                    |                                                     |                                                                                                                                     |                            |                 |                     |                 |                     |                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |     |                     | Ohne Bis-<br>phos-<br>phonate      | 1.060               | Beleg, min-<br>destens be-<br>trächtlich |                                                     |                                                                                                                                     |                            |                 |                     |                 |                     |                                                              |

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><sup>1</sup> Im Nutzendossier hinterlegt und vom IQWiG in der Größenordnung bestätigt</p> <p><sup>2</sup> Vom IQWiG dargestellte Anteile der Population basierend auf Nutzenbewertung Cabacitaxel (25% der Patienten &lt;65, 75% der Patienten ≥65)</p> <p><sup>3</sup> Diehl et al., 2012 (92% der mCRPC Patienten erhalten Bisphosphonate (Zolendronat))</p> |                                                     |

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## **Anhang 1**

HTA\_EQ5D\_ECOG\_15APR2014

Table HTA61.1.1: Analysis for Euro Qol (EQ-5D) Change from Baseline by Visit (Mobility Score)  
ITT Population

| Visit                               | Treatment  | LS Mean | SE   | 95% CI (LS Mean) |       | N   | Comparison            | LS Mean | SE   | 95% CI (Difference) |       |
|-------------------------------------|------------|---------|------|------------------|-------|-----|-----------------------|---------|------|---------------------|-------|
|                                     |            |         |      | Lower            | Upper |     |                       |         |      | Lower               | Upper |
| Change from Baseline to Week 16     | Alpharadin | 0.05    | 0.02 | 0.01             | 0.10  | 469 | Alpharadin vs Placebo | -0.12   | 0.04 | -0.19               | -0.04 |
|                                     | Placebo    | 0.17    | 0.03 | 0.10             | 0.23  | 199 |                       |         |      |                     |       |
| Change from Baseline to Week 24     | Alpharadin | 0.09    | 0.03 | 0.04             | 0.14  | 350 | Alpharadin vs Placebo | -0.09   | 0.05 | -0.18               | 0.01  |
|                                     | Placebo    | 0.18    | 0.04 | 0.09             | 0.26  | 133 |                       |         |      |                     |       |
| Change from Baseline to Follow-up 2 | Alpharadin | 0.19    | 0.03 | 0.13             | 0.26  | 224 | Alpharadin vs Placebo | 0.02    | 0.06 | -0.09               | 0.13  |
|                                     | Placebo    | 0.18    | 0.05 | 0.08             | 0.28  | 84  |                       |         |      |                     |       |

Note: SE - Standard Error, 95% CI - 95% Confidence Interval.

Note: N is the number of patients with both baseline and current visit EQ-5D scores available.

Note: The lsmean is estimated with a Mixed model of Qol score change from baseline that includes baseline variable and treatment stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of Docetaxel

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod\_query\_de\_hta/t-hta61-1-1.sas erbjd 15APR2014 15:35



Table HTA61.1.2: Analysis for Euro Qol (EQ-5D) Change from Baseline by Visit (Self-care Score)  
ITT Population

| Visit                               | Treatment  | LS Mean | SE   | 95% CI (LS Mean) |       | N   | Comparison            | LS Mean | SE   | 95% CI (Difference) |       |
|-------------------------------------|------------|---------|------|------------------|-------|-----|-----------------------|---------|------|---------------------|-------|
|                                     |            |         |      | Lower            | Upper |     |                       |         |      | Lower               | Upper |
| Change from Baseline to Week 16     | Alpharadin | 0.10    | 0.02 | 0.06             | 0.15  | 467 | Alpharadin vs Placebo | -0.07   | 0.04 | -0.14               | 0.01  |
|                                     | Placebo    | 0.17    | 0.03 | 0.11             | 0.23  | 199 |                       |         |      |                     |       |
| Change from Baseline to Week 24     | Alpharadin | 0.12    | 0.03 | 0.06             | 0.17  | 347 | Alpharadin vs Placebo | -0.06   | 0.05 | -0.15               | 0.04  |
|                                     | Placebo    | 0.17    | 0.04 | 0.09             | 0.26  | 134 |                       |         |      |                     |       |
| Change from Baseline to Follow-up 2 | Alpharadin | 0.21    | 0.04 | 0.14             | 0.29  | 223 | Alpharadin vs Placebo | -0.13   | 0.07 | -0.26               | -0.00 |
|                                     | Placebo    | 0.35    | 0.06 | 0.23             | 0.46  | 84  |                       |         |      |                     |       |

Note: SE - Standard Error, 95% CI - 95% Confidence Interval.

Note: N is the number of patients with both baseline and current visit EQ-5D scores available.

Note: The lsmean is estimated with a Mixed model of Qol score change from baseline that includes baseline variable and treatment stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of Docetaxel

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod\_query\_de\_hta/t-hta61-1-2.sas erbjd 15APR2014 15:35

Table HTA61.1.3: Analysis for Euro Qol (EQ-5D) Change from Baseline by Visit (Usual activity Score)  
ITT Population

| Visit                               | Treatment  | LS Mean | SE   | 95% CI (LS Mean) |       | N   | Comparison            | LS Mean | SE   | 95% CI (Difference) |       |
|-------------------------------------|------------|---------|------|------------------|-------|-----|-----------------------|---------|------|---------------------|-------|
|                                     |            |         |      | Lower            | Upper |     |                       |         |      | Lower               | Upper |
| Change from Baseline to Week 16     | Alpharadin | 0.11    | 0.03 | 0.05             | 0.16  | 468 | Alpharadin vs Placebo | -0.12   | 0.05 | -0.22               | -0.02 |
|                                     | Placebo    | 0.23    | 0.04 | 0.15             | 0.31  | 200 |                       |         |      |                     |       |
| Change from Baseline to Week 24     | Alpharadin | 0.14    | 0.03 | 0.07             | 0.20  | 347 | Alpharadin vs Placebo | -0.12   | 0.06 | -0.24               | 0.00  |
|                                     | Placebo    | 0.25    | 0.05 | 0.15             | 0.36  | 133 |                       |         |      |                     |       |
| Change from Baseline to Follow-up 2 | Alpharadin | 0.29    | 0.05 | 0.20             | 0.38  | 221 | Alpharadin vs Placebo | -0.05   | 0.08 | -0.21               | 0.12  |
|                                     | Placebo    | 0.34    | 0.07 | 0.20             | 0.48  | 84  |                       |         |      |                     |       |

Note: SE - Standard Error, 95% CI - 95% Confidence Interval.

Note: N is the number of patients with both baseline and current visit EQ-5D scores available.

Note: The lsmean is estimated with a Mixed model of Qol score change from baseline that includes baseline variable and treatment stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of Docetaxel

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod\_query\_de\_hta/t-hta61-1-3.sas erbjd 15APR2014 15:35

Table HTA61.1.4: Analysis for Euro Qol (EQ-5D) Change from Baseline by Visit (Pain/Discomfort Score)  
ITT Population

| Visit                               | Treatment  | LS Mean | SE   | 95% CI (LS Mean) |       | N   | Comparison            | LS Mean | SE   | 95% CI (Difference) |       |
|-------------------------------------|------------|---------|------|------------------|-------|-----|-----------------------|---------|------|---------------------|-------|
|                                     |            |         |      | Lower            | Upper |     |                       |         |      | Lower               | Upper |
| Change from Baseline to Week 16     | Alpharadin | -0.07   | 0.02 | -0.11            | -0.02 | 467 | Alpharadin vs Placebo | -0.07   | 0.04 | -0.15               | 0.01  |
|                                     | Placebo    | 0.00    | 0.03 | -0.07            | 0.07  | 198 |                       |         |      |                     |       |
| Change from Baseline to Week 24     | Alpharadin | -0.05   | 0.03 | -0.11            | 0.00  | 348 | Alpharadin vs Placebo | -0.06   | 0.05 | -0.16               | 0.04  |
|                                     | Placebo    | 0.01    | 0.05 | -0.08            | 0.10  | 132 |                       |         |      |                     |       |
| Change from Baseline to Follow-up 2 | Alpharadin | 0.07    | 0.04 | -0.00            | 0.14  | 223 | Alpharadin vs Placebo | 0.08    | 0.07 | -0.05               | 0.21  |
|                                     | Placebo    | -0.01   | 0.06 | -0.12            | 0.10  | 84  |                       |         |      |                     |       |

Note: SE - Standard Error, 95% CI - 95% Confidence Interval.

Note: N is the number of patients with both baseline and current visit EQ-5D scores available.

Note: The lsmean is estimated with a Mixed model of Qol score change from baseline that includes baseline variable and treatment stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of Docetaxel

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod\_query\_de\_hta/t-hta61-1-4.sas erbjd 15APR2014 15:35

Table HTA61.1.5: Analysis for Euro Qol (EQ-5D) Change from Baseline by Visit (Anxiety/Depression Score)  
ITT Population

| Visit                               | Treatment  | LS Mean | SE   | 95% CI (LS Mean) |       | N   | Comparison            | LS Mean | SE   | 95% CI (Difference) |       |
|-------------------------------------|------------|---------|------|------------------|-------|-----|-----------------------|---------|------|---------------------|-------|
|                                     |            |         |      | Lower            | Upper |     |                       |         |      | Lower               | Upper |
| Change from Baseline to Week 16     | Alpharadin | 0.01    | 0.02 | -0.04            | 0.06  | 463 | Alpharadin vs Placebo | -0.11   | 0.04 | -0.19               | -0.03 |
|                                     | Placebo    | 0.12    | 0.04 | 0.05             | 0.19  | 197 |                       |         |      |                     |       |
| Change from Baseline to Week 24     | Alpharadin | 0.09    | 0.03 | 0.04             | 0.15  | 349 | Alpharadin vs Placebo | -0.09   | 0.05 | -0.19               | 0.01  |
|                                     | Placebo    | 0.19    | 0.04 | 0.10             | 0.27  | 133 |                       |         |      |                     |       |
| Change from Baseline to Follow-up 2 | Alpharadin | 0.14    | 0.04 | 0.07             | 0.21  | 222 | Alpharadin vs Placebo | 0.04    | 0.06 | -0.09               | 0.16  |
|                                     | Placebo    | 0.10    | 0.06 | -0.01            | 0.21  | 84  |                       |         |      |                     |       |

Note: SE - Standard Error, 95% CI - 95% Confidence Interval.

Note: N is the number of patients with both baseline and current visit EQ-5D scores available.

Note: The lsmean is estimated with a Mixed model of Qol score change from baseline that includes baseline variable and treatment stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of Docetaxel

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod\_query\_de\_hta/t-hta61-1-5.sas erbjd 15APR2014 15:35

Table HTA61.2: Time to First Marked Deterioration of ECOG PS (Months)

Patients with ECOG = 5 at time of marked deterioration are excluded

ITT Population

|                                         | Alpharadin<br>(N=612) | Placebo<br>(N=306) | P-Value* | Hazard Ratio**<br>(95% CI) |
|-----------------------------------------|-----------------------|--------------------|----------|----------------------------|
| Number (%) of Patients:                 |                       |                    |          |                            |
| Experiencing an Event                   | 166 (27.1%)           | 100 (32.7%)        |          |                            |
| Censored                                | 446 (72.9%)           | 206 (67.3%)        |          |                            |
| Time to Marked Deterioration of ECOG PS |                       |                    |          |                            |
| N                                       | 612                   | 306                | 0.00166  | 0.668                      |
| 25th Percentile (95% CI)                | 8.9 (8.1-11.2)        | 6.2 (5.5-7.5)      |          | (0.518-0.860)              |
| Median (95% CI)                         | 20.3 (17.0-NE)        | 17.6 (12.7-20.5)   |          |                            |
| 75th Percentile (95% CI)                | NE                    | 26.0 (20.7-NE)     |          |                            |

Note: Patients who did not experience an event are censored at the last ECOG assessment date.

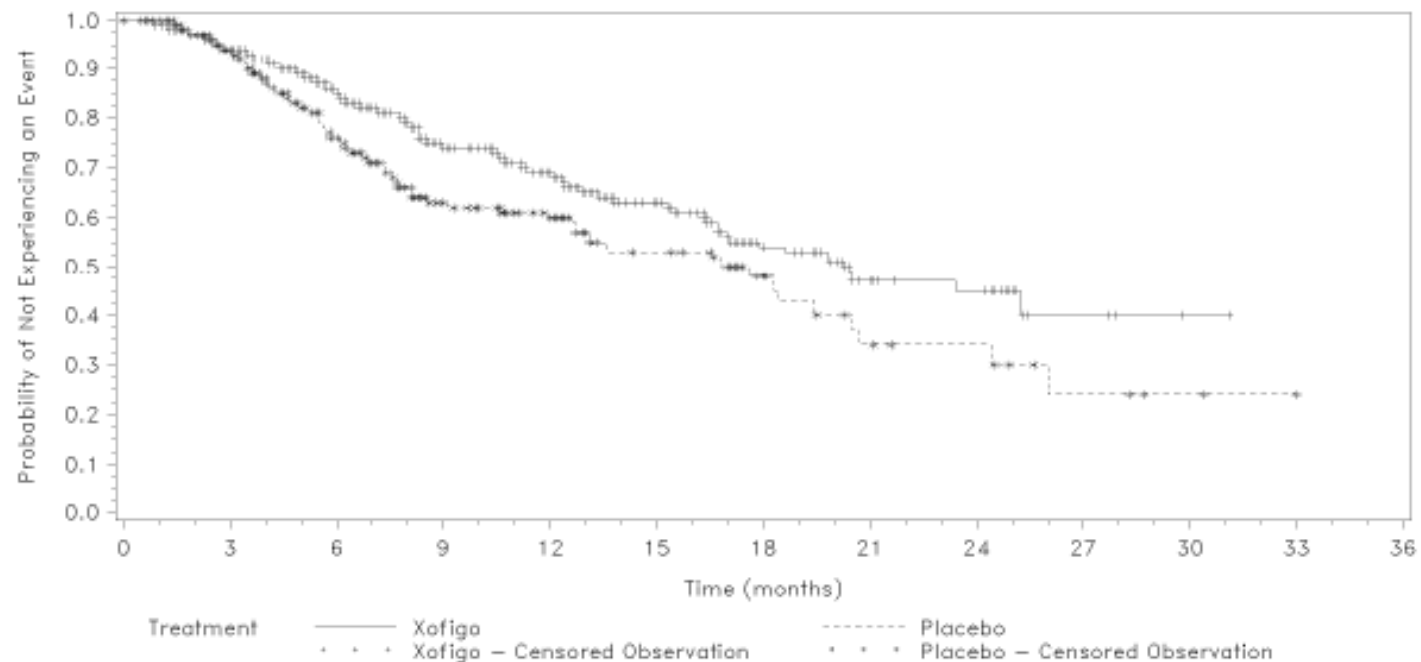
\* Taken from the log rank test stratified by total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of Docetaxel.

\*\* The hazard ratio (Alpharadin:Placebo) is from a Cox proportional hazards model adjusted for total ALP, current use of bisphosphonates and prior use of Docetaxel.

NE = Not estimable.

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod\_query\_de\_hta/t-hta61-2.sas erbjd 14APR2014 21:27

Figure HTA61.3: Kaplan-Meier plot of Time to occurrence of first deterioration of ECOG PS (months)  
 Patients with ECOG = 5 at time of marked deterioration are excluded  
 ITT Population



Number of patients at risk

|         |     |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |   |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Xofigo  | 612 | 520 | 390 | 242 | 171 | 99 | 48 | 28 | 20 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo | 306 | 240 | 158 | 87  | 64  | 37 | 21 | 11 | 9  | 4 | 2 | 1 | 0 |

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod\_query\_de\_hta/f-hta61-3.sas erbjd 14APR2014 21:43

## Literaturverzeichnis

### Anhänge

1. Anhang1\_HTA\_EQ5D\_ECOG\_15APR2014

## Literaturverzeichnis

1. Horwich, A., et al., *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2013. 24 Suppl 6: p. vi106-14.
2. *Prostate Cancer*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2014(2-2014).
3. Mottet, N., et al., *Guidelines on Prostate Cancer*. European Association of Urology, 2014.
4. Wirth, M., et al., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2011. Version 1.03.
5. Diel, I., et al., *Eine deskriptive Analyse zu Prävalenz und Behandlung von Knochenmetastasen*. Journal Onkologie, 2012(7): p. 4.
6. Soerdjbalie-Maikoe, V., et al., *Bone scintigraphy predicts the risk of spinal cord compression in hormone-refractory prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. 31(7): p. 958-63.
7. Poon, M., et al., *Incidence of skeletal-related events over time from solid tumour bone metastases reported in randomised trials using bone-modifying agents*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013. 25(7): p. 435-44.
8. Tolia, M., et al., *The key role of bisphosphonates in the supportive care of cancer patients*. Anticancer Res, 2014. 34(1): p. 23-37.
9. Zustovich, F. and F. Fabiani, *Therapeutic opportunities for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases*. Crit Rev Oncol Hematol, 2014.
10. Saad, F., et al., *Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. J Natl Cancer Inst, 2004. 96(11): p. 879-82.
11. Fizazi, K., et al., *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study*. Lancet, 2011. 377(9768): p. 813-22.
12. Novartis Pharma GmbH, *Fachinformation Zometa® 4mg/5ml*. 2013.
13. Toren, P.J. and M.E. Gleave, *Evolving landscape and novel treatments in metastatic castrate-resistant prostate cancer*. Asian J Androl, 2013. 15(3): p. 342-9.
14. Vaishampayan, U., *Therapeutic options and multifaceted treatment paradigms in metastatic castrate-resistant prostate cancer*. Curr Opin Oncol, 2014. 26(3): p. 265-73.
15. Acar, O., T. Esen, and N.A. Lack, *New therapeutics to treat castrate-resistant prostate cancer*. ScientificWorldJournal, 2013. 2013: p. 379641.
16. Saad, F. and K. Miller, *Treatment options in castration-resistant prostate cancer: current therapies and emerging docetaxel-based regimens*. Urol Oncol, 2014. 32(2): p. 70-9.

17. Fitzpatrick, J.M., et al., *Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: Highlights from a European Expert Consensus Panel*. Eur J Cancer, 2014.
18. Osoba, D. and B. Zee, *Completion rates in health-related quality-of-life assessment: approach of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. Stat Med, 1998. 17(5-7): p. 603-12.
19. Kopp, I., et al., *Relation between severe illness and non-completion of quality-of-life questionnaires by patients with rectal cancer*. J R Soc Med, 2003. 96(9): p. 442-8.
20. Casey, R.G., N.M. Corcoran, and S.L. Goldenberg, *Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review*. Asian J Androl, 2012. 14(2): p. 226-31.
21. Cheng, K.K. and D.T. Lee, *Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2011. 78(2): p. 127-37.
22. Ervik, B. and K. Asplund, *Dealing with a troublesome body: a qualitative interview study of men's experiences living with prostate cancer treated with endocrine therapy*. Eur J Oncol Nurs, 2012. 16(2): p. 103-8.
23. Hensing, T., D. Cella, and S. Yount, *The impact of ECOG performance status on quality of life symptoms in patients with advanced lung cancer*. J Clin Oncology, 2005. 23((June 1 Supplement)).
24. Cella, D., et al., *Should health-related quality of life be measured in cancer symptom management clinical trials? Lessons learned using the functional assessment of cancer therapy*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2007(37): p. 53-60.
25. Tharmalingam, S., et al., *Quality of life measurement in bone metastases: A literature review*. J Pain Res, 2008. 1: p. 49-58.



## 5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

|                   |                                      |
|-------------------|--------------------------------------|
| Datum             | << 20.04.2014>>                      |
| Stellungnahme zu  | << Radium-223-dichlorid/Xofigo®>>    |
| Stellungnahme von | << Sanofi-Aventis Deutschland GmbH>> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Der G-BA legt für Xofigo® je nach Therapieziel zwei zweckmäßige Vergleichstherapien fest.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit multiplen Knochenmetastasen mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung wird Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon benannt.</li> <li>2. Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit multiplen Knochenmetastasen mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen, sowie für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, ist „Best-Supportive-Care“ (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder Radionukliden).</li> </ol> <p>Als Hersteller der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel (Taxotere®) sehen wir uns zum Kreis der von der zur Rede stehenden frühen Nutzenbewertung betroffenen Hersteller gehörend (Sanofi 2013) und nehmen wie folgt Stellung.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile                   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Seite<br>20 aus<br>Modul<br>4 [2] | <p><b>1. Die Patientenpopulation der zulassungsrelevanten Studie BC1-06 sind Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen.</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Laut pU schloss die Studie BC1-06 Patienten ein, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kamen und zählt hierzu Patienten, die entweder bereits Docetaxel erhalten hatten oder aus verschiedenen Gründen nicht für diese Therapie geeignet waren. Dies konnten auch Patienten sein, die eine Behandlung mit Docetaxel ablehnten sowie Patienten, für die Docetaxel aus anderen Gründen nicht verfügbar war [2].</p> <p>Aus Sicht der Stellungnehmerin lässt sich mit diesen Kriterien jedoch keine nach medizinischen Parametern abgrenzbare Patientengruppe definieren. Weder das Kriterium der abgelehnten Chemotherapie noch das Kriterium der Nichtverfügbarkeit sind medizinische Messparameter, mit denen sich der Behandlungsbedarf einer Population beschreiben lässt.</p> <p>Bezüglich des Allgemeinzustandes ließen sich die Patienten in der Studie BC1-06 ebenfalls nicht klar gegenüber chemotherapierbaren Patienten abgrenzen, da nach dem ECOG Performancestatus in Studie BC1-06 87% der Patienten den PFS-Gruppen 0 und 1 auf-</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile                                      | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      | <p>wiesen; nur knapp 13% hatten einen schlechteren PFS. In der Docetaxel-Studie TAX-327 Studie wiesen ca. 13% der Patienten einen vergleichbar reduzierten Allgemeinzustand mit einem Karnovsky-Index von <math>\leq 70\%</math>, womit sich die Patienten beider Studien im Hinblick auf ihren Allgemeinzustand nicht wesentlich unterscheiden [9].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b><br/>Die Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen, sind aus Sicht der Stellungnehmerin in der Studie BC1-06 nicht klar durch medizinische Parameter abgegrenzt. Es stellt sich die Frage, ob für alle in der Studie BC1-06 BSC die angemessene Vergleichstherapie war.</p> | <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>                                                                                                                                                              |
| Seite<br>66 der<br>Nutzen-<br>zen-<br>bewer-<br>tung | <p><b>2. Nichtbewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch das IQWiG</b></p> <p><b>Anmerkung:</b><br/>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels dem krankheitsspezifischen Instrument FACT-P sowie dem generischen EQ-5D + VAS gemessen wurde. Prinzipiell sieht das IQWiG den FACT-P als geeignet und valide an, folgt aber nicht der Auswertung und</p>                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><i>FACT-P</i><br/>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</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [4]             | <p>Interpretation des pU, da die Rücklaufquote der Fragebögen mit weniger als 70% der randomisierten Patienten zu Woche 44 (nach Abschluss der Behandlung) als zu gering angesehen wird. Das IQWiG berücksichtigt nicht die vorgelegten Werte für Woche 24 (Behandlungsphase) mit der Begründung, dass der spätere Messzeitpunkt primär relevant gewesen wäre.</p> <p>Die Auswertungen zum EQ-5D berücksichtigt das IQWiG ebenfalls nicht, da es den Summenscore dieses Bogens als „Nutzwert“ begreift, der laut IQWiG nicht als Nutzenparameter interpretiert werden könne. Diese Einschätzung wird nicht weiter begründet.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist im SGB V als patientenrelevanter Endpunkt verankert [8]. In der AMNutzenV werden Nutzen und Zusatznutzen eines Medikaments unter anderem an die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter therapeutischer Effekt gekoppelt [1].</p> <p>Vor diesem Hintergrund erscheint es äußerst fraglich, die Einbeziehung dieses für den Patienten wichtigen Endpunkts von der Bewertung auszuschließen. Der EQ-5D ist ein gut und spezifisch in der Erkrankung Prostatakarzinom, validiertes Instrument [10], das gerade aufgrund seiner Kürze für schwere Erkrankungen gut geeignet ist, was sich auch an einer Rücklaufquote in der Studie von &gt; 80% spiegelt [2].</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund des nicht robusten Ergebnisses aus der einzig verwertbaren Auswertung und in Anbetracht der weiteren Limitationen liegen insgesamt keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für den End-</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Für den FACT-P wird die Nichtberücksichtigung mit der zu geringen Rücklaufquote begründet, deren Schwelle mit 70% vom IQWiG willkürlich gesetzt wird. Statt einer strikten Orientierung an einer Schwelle sollte grundsätzlich individuell geprüft werden, um welche Erkrankung es sich handelt. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. forderte, die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits ab einem Rücklauf von mindestens 50% zu berücksichtigen. Zum einen wird argumentiert, dass Patienten in der Endphase einer Tumorerkrankung häufig kein Interesse mehr daran zeigen, einen Fragebogen auszufüllen. Zum anderen wird angemerkt, dass der Rücklauf in der Kontrollgruppe meist der in der Verumgruppe entspricht und die Daten somit aussagekräftig bleiben [11].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind von besonderer Patientenrelevanz und sollten, sofern sie in annehmbarer Qualität vorliegen, grundsätzlich auch in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> | <p>punkt FACT-P vor, um eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität zu ermöglichen.</p> <p><b>EQ-5D</b><br/>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der AL-SYMPCA-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.</p> |

| Seite,<br>Zeile                                 | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seite 54, Zeile 16-17 der Nutzen-bewer-tung [4] | <p><b>3. Subgruppenauswertung nach Alter bzgl. Mortalität</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG erkennt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen durch die Therapie mit RAD-223 für die jüngeren Patienten ebenso wie für ältere Patienten an, als Alters-Cut-off wird hierfür die Grenze von &lt;65 Jahren und ≥65 Jahren gewählt. Dies entspricht der Subgruppendarstellung des pU (retrospektive Analyse). Das IQWiG erkennt den Trennwert bei 65 Jahren an, wobei es die fehlende Begründung für die Wahl dieses Trennwertes kommentiert.</p> <p>In der Studie BC1-06 waren 230 Patienten (24%) jünger als 65 Jahre gegenüber 717 älteren Patienten (76%). Gemäß dem Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut [7] liegt das mittlere Alter der Patienten in Deutschland bei Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms bereits bei 70 Jahren mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 78%. Patienten mit Diagnose metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom sind entsprechend gemäß ihrem Krankheitsverlauf noch älter. In der Studie BC1-06 lag der Zeitpunkt der Erstdiagnose bei den Patienten im Median bereits 4 ½ Jahre zurück. Die Altersgrenze von 65 Jahren erscheint für diese Erkrankung entsprechend arbiträr. Die Tatsache, dass immerhin 24% der Patienten der Studie BC1-06 jünger als 65 Jahre waren, lässt auf ein eher für Studien als für den klinischen Alltag typisches Kollektiv schließen. In der Literatur ist ein Trenn-</p> | <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 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 &lt; 65 Jahre und für Patienten ≥ 65 Jahre abgesehen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>wert von 70 Jahren zu finden, um ältere Prostatakarzinompatienten gegenüber jüngeren abzugrenzen [3,5]. Durch die separate Auswertung der Altersgruppen wird die berechnungsrelevante Population jedoch reduziert, woraus folgt, dass der vom pU beanspruchte Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Studie auf einen Hinweis jeweils für die beiden Altersgruppen reduziert wird. Dies ist aus Sicht der Stellungnehmerin nicht gerechtfertigt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Für die Berechnung des Zusatznutzens sollte die gesamte Patientenpopulation über beide Altersgruppen einbezogen werden, da der Trennwert von 65 Jahren für die Abgrenzung jüngerer gegenüber älterer Patienten hier nicht gerechtfertigt ist.</p> |                                                     |



## Literaturverzeichnis

1. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist.
2. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4, 13.12.2013.
3. Heidenreich et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *European Journal of Cancer* (2014), ePub ahead of print.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 215. Radium-223-dichlorid –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A14-02, Version 1.0, 28.03.2014.
5. Pfitzenmaier, Altwein, Hormontherapie des Prostatakarzinoms im Alter. *Dtsch Arztebl Int.* Apr 2009; 106(14): 242–247.
6. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. RKI; Stand Dezember 2013.
7. Sanofi. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Juli 2013.
8. SGB V §35a, Abs. 1b. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. § 35a Abs. 1b SGB V Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 22.12.2013 I 4382.
9. Tannock IF et. al, Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
10. Torvinen et. al, Health-related quality of life in prostate cancer. *Acta Oncologica*, 2013; 52: 1094–1101.
11. Wörmann B et al. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2; S. 57.

### 5.3 Stellungnahme der medac GmbH

|                   |                                   |
|-------------------|-----------------------------------|
| Datum             | << 16.April.2014 >>               |
| Stellungnahme zu  | << Radium-223-dichlorid/Xofigo >> |
| Stellungnahme von | << medac GmbH >>                  |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wie ist Radium-223-dichlorid ggü. Abirateronacetat und Enzalutamid ein zu ordnen? Ist eine sequenzielle oder kombinierte Gabe dieser Wirkstoffe bei Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen, sinnvoll? | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. |

Radium-223-dichlorid ist ein Medikament zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Für die Zusatznutzenbewertung von Radium-223-dichlorid wurde die Therapie patientengruppenspezifisch mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. Für Patienten mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung wäre dies eine Docetaxel-Behandlung in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gewesen, für Patienten mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen bzw. Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen, ist die Vergleichstherapie „Best Supportive Care“. Für die erste Patientengruppe konnte kein Zusatznutzen belegt werden, für die zweite Patientengruppe (BSC) war dieser teilweise erheblich.

Zwei neue Substanzen, Abirateronacetat und Enzalutamid, wurden vor kurzen ebenfalls gegen eine BSC-Patientengruppe getestet (Einsatz nach Docetaxel) und konnten hier ebenfalls einen erheblichen Zusatznutzen nachweisen. Diese beiden Medikamente werden im klinischen Alltag weitreichend eingesetzt.

Interessant für die Behandlung von Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel-Therapie nicht mehr in Frage kommen, wäre nun:

1. Gibt es bereits Erkenntnisse, ob eine Behandlung mit Abirateronacetat oder Enzalutamid vor einer Behandlung mit Radium-223-dichlorid sinnvoll ist?
2. Gibt es bereits Erfahrungen darüber, ob eine Behandlung mit Abirateronacetat oder Enzalutamid unter gleichzeitiger Gabe von Radium-223-dichlorid sinnvoll ist?
3. Wie ausgeprägt muss die Suche nach viszerale Metastasen vor der Anwendung mit Radium-223-dichlorid durchgeführt werden?

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

#### 5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.04.2014                                                                                                                                           |
| Stellungnahme zu  | Radium-223-Dichlorid (Xofigo®)                                                                                                                       |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.<br/>Hausvogteiplatz 13<br/>10117 Berlin<br/>Dr. Andrej Rasch / Dr. Ch.-Markos Dintsios</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><b>Einleitung</b></p> <p>Seit dem 1. April enthält die Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Radium-223-dichlorid (Xofigo®) von Bayer Vital GmbH. Das IQWiG sieht in drei von vier Subpopulationen einen Zusatznutzen als bestätigt. In zwei Subpopulationen wird dieser mit einem erheblichen Ausmaß eingestuft.</p> <p>Radium-223-dichlorid wird angewandt zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Die Bewertung erfolgte entsprechend der Festlegung des G-BA im Vergleich zur folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung (Docetaxel-Population), Best-Supportive-Care bei Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt (BSC-Population).</p> <p>Das IQWiG unterteilt in seiner Bewertung das Anwendungsgebiet in vier Subpopulationen und sieht keinen Zusatznutzen für die Docetaxel-Population, einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen für die BSC-Population im Alter &lt; 65 Jahre, einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen für die BSC-Population im Alter ≥ 65</p> |                                                     |

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jahre mit Bisphosphonat-Begleittherapie, einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen für die BSC-Population im Alter $\geq 65$ Jahre ohne Bisphosphonat-Begleittherapie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Hintergrund</b><br><p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Christian Doehn, Urologikum Lübeck) sowie einen Patientenvertreter (Runge, Hans-Joachim; Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p> | <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> |
| <b>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung sowie 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Die Nutzenbewertung zu Radium-223-dichlorid basiert auf der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Zulassungsstudie BC1-06 (ALSYMPCA). Im Kontrollarm erhielten die Patienten Placebo, in beiden Armen war zusätzlich Best-Supportive-Care vorgesehen. Die vom Hersteller zusätzlich eingereichte Studie BC1-02 eignet sich nach Auffassung des IQWiG auf Grund eines nicht zulassungskonformen Applikationsschemas nicht für die Nutzenbewertung. Hieraus schlussfolgert das Institut, dass hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Studienebene maximal die Ableitung eines Hinweises möglich sei.</p> <p>In der endpunktbezogenen Auswertung zeigt sich beim Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil (HR: 0,70 [0,58; 0,83], p-Wert &lt; 0,001) zugunsten von Radium-223-dichlorid, das jedoch vom IQWiG aufgrund eines Hinweises auf Effektmodifikation je nach Alter (p-Wert = 0,116) separat in die Ableitung eines Zusatznutzens aufgenommen wird. Daraus folgt im Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen für die Patienten &lt; 65 Jahre bzw. ein Hinweis auf geringen Zusatznutzen bei Patienten ≥ 65 Jahre.</p> <p>Beim morbiditätsbezogenen Endpunkt „Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis“ liegt ebenso ein statistisch signifikantes Ergebnis für die gesamte Studienpopulation vor (HR: 0,66 [0,52; 0,83], p-Wert &lt; 0,001). Auch in diesem Endpunkt trennt das Institut die Empfehlung aufgrund eines Hinweises auf Effektmodifikation (zum p-Wert von 0,056) durch die Bisphosphonat-Begleittherapie. Beim Vorliegen einer solchen Begleittherapie</p> |                                                     |



Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>sieht das IQWiG einen Hinweis für erheblichen Zusatznutzen, anderenfalls nur einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen.</p> <p>Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem spezifischen Instrument „Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate“ (FACT-P) lagen im Dossier nach Auffassung des Instituts aufgrund der zu geringen Rücklaufquote von unter 70 % keine verwertbaren Daten vor. Das IQWiG führt zusätzlich eigene Auswertungen auf Basis einer Responderanalyse aller randomisierten Patienten zum Anteil der Patienten mit relevanter Verbesserung durch und verwendet dabei zwei unterschiedliche Szenarien. Da sich nur in einem Szenario ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Radium-223-dichlorid zeigte, stuft das Institut den Zusatznutzen beim FACT-P als nicht belegt ein. Die vorliegenden Ergebnisse zum Instrument EQ-5D wurden nicht in die Bewertung eingeschossen, da der Index nur als Nutzwert und nicht als Nutzenparameter interpretierbar sei. Auch die EQ-5D VAS sei als einzelne Frage nicht zur Messung der Lebensqualität geeignet.</p> <p>Im Bereich der Nebenwirkungen sieht das IQWiG beim Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ein statistisch signifikantes Ergebnis für die gesamte Studienpopulation (RR: 0,84 [0,73; 0,96], p-Wert = 0,014). Hier wird ebenso aufgrund eines sehr schwachen Hinweises auf Effektmodifikation (p-Wert = 0,197) ein Anhaltspunkt für geringen Nutzen für Patienten mit Opiattherapie zu Studienbeginn bzw. ein Hinweis für geringen Nutzen ohne Opiattherapie gesehen. Bei schwerwiegenden un-</p> |                                                     |

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>erwünschten Ereignissen des CTCAE Grad 3 oder 4 sieht das IQWiG zusätzlich für die Subgruppen der Patienten ohne Opiattherapie sowie für solche mit Docetaxel-Vorbehandlung jeweils Anhaltspunkte für geringen Zusatznutzen. Lediglich für den Endpunkt „Diarrhö“ stellt das Institut für die Subgruppe mit Docetaxel-Vorbehandlung einen Anhaltspunkt für geringeren Nutzen im beträchtlichen Ausmaß fest.</p> <p>Festzustellen ist, dass aufgrund der Subgruppenbildungen zumindest auf Endpunktebene reihenweise formale Abstufungen im Ausmaß oder in der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens vorgenommen werden, ohne dass die einschlägigen wissenschaftlichen Standards zur Berücksichtigung der mit Subgruppen einhergehenden multiplen Probleme und Limitation eine hinreichende Berücksichtigung finden.</p> <p>Die eingereichten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden wiederholt u. a. aufgrund einer zu geringen Rücklaufquote nicht berücksichtigt. Dies wirft abermals die Frage bezüglich der Machbarkeit und Sinnhaftigkeit universeller Anforderungen in einem palliativ-onkologischem Setting auf. Insbesondere darf nach Auffassung des vfa in einer solchen (wiederholt empirisch zu beobachtenden) Konstellation, die Tatsache einer real erhobenen geringen Rücklaufquote nicht pauschal dem pharmazeutischen Unternehmen angelastet werden.</p> <p>Kritisch ist ebenso die neuerdings grundsätzliche Ablehnung des EQ-5D in seinen Standard-Auswertungen. Hierzu verbleibt der vfa bei seiner Auffassung, dass eine Negierung der vom G-BA und</p> | <p><i>FACT-P</i></p> <p>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.</p> <p>Um die Ergebnisse zu der Responderanalyse dennoch berücksichtigen zu können, wurden vom IQWiG in der Dossierbewertung eigene Aus-</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>vom IQWiG selbst geforderten Lebensqualitätsdaten nicht nachvollzogen werden kann. Dazu bezieht der vfa folgende Position: (i) der EQ-5D liefert als indirektes Erhebungsinstrument der so genannten präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität Nutzwerte (englisch utilities), deren theoretische Fundierung nicht auf eine psychometrische Herleitung fußt, sondern im Rahmen der Erwartungsnutzentheorie von von Neumann und Morgenstern 1947 angesiedelt ist. Die Entwickler des EQ-5D ermöglichen als rein deskriptiven Schritt zwar neben der Angabe der ermittelten Nutzwerte auch eine fakultative Darstellung der einzelnen Skalenergebnisse, diese besitzt aber überhaupt keinen Einfluss auf die generierten Nutzwerte, da sie rein deskriptiv erfolgt und auch eher fakultativ vorgesehen ist. Es entsteht somit auch keine Berichtspflicht der einzelnen Skalenergebnisse für die Anwender, was sich auch durch einen kurzen Überblick über die international veröffentlichten QALY-Studien verifizieren lässt. Eine Operationalisierung der Skalen des EQ-5D im Sinne psychometrischer Informationsgewinnung läuft der Anwendung dieses Instrumentes eindeutig zuwider. Ferner sind die Ausprägungen der Dimensionen auch nicht mit Likertskalen oder sonstigen Skalen aus bekannten psychometrisch fundierten Lebensqualitätserhebungsinstrumenten zu verwechseln, die in Abhängigkeit vom Skalenniveau durch entsprechende Items Aussagen mit psychometrischer Verwertbarkeit liefern. Die aktuelle Forderung des IQWiG, Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vorzulegen, läuft somit vollends ins Leere. Da das IQWiG in seinen Methodenpapieren zur Lebensqualität auf Basis von QALYs Bezug</p> | <p>wertungen 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.</p> <p>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.</p> <p><i>EQ-5D</i></p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>nimmt, ist die oben genannte Forderung darüber hinaus äußerst befremdlich und führt zu einer ausgeprägten Dissonanz und Inkongruenz im Vorgehen. Bereits in mehreren vorangegangenen Bewertungen des IQWiG (zuletzt z.B. bei Dabrafenib, Regorafenib und Afatinib) wurde nach Auffassung des vfa fälschlicherweise lapidar angemerkt, dass der Summenscore aus dem EQ-5D nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. In den darauffolgenden Anhörungen stellte sich heraus, dass hiermit die indirekte Erhebung über einen gesellschaftlichen Tarif gemeint war, was eine von mehreren zur Verfügung stehenden Erhebungsmethoden von Nutzwerten anbelangt. Der vfa stellt fest, dass Nutzwerte eindeutig Nutzenparameter darstellen und dass ihre Wertigkeit in Abhängigkeit vom Erhebungsverfahren unterschiedlich ausfallen kann (direkte Erhebung mittels Standard Gamble oder Time-Trade-Off versus indirekte Erhebung mittels EQ-5D, HUI, QWB, SF-6D). Er verweist diesbezüglich wiederholt hinsichtlich der Verwertbarkeit von Nutzwerten auf die Methodenpapiere des IQWiG.</p> <p>Ebenso ist ergänzend auf die irreführende Darstellung zum Endpunkt EQ-5D um Abschnitt 2.7.2.4.3 hinzuweisen, worin der Endpunkt als formal eingeschlossen geführt wird. Dies entspricht nicht dem Inhalt des anschließenden Text, worin das IQWiG schreibt: „Die Ergebnisse zum EQ-5D wurden deshalb nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.“</p> <p>Abschließend bleibt aus der Vorgehensweise des IQWiG, die Standard-Auswertungen zum EQ-5D nicht auswerten zu wollen,</p> |                                                     |

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>für die Verfahren der frühen Nutzenbewertung unklar, inwieweit eine Einreichung der erhobenen Lebensqualitätsdaten noch rational und verfahrensdienlich ist. Insofern diese Ergebnisse für die spätere Beschlussfassung des G-BA, wie bereits in früheren Verfahren, weiterhin entscheidungsrelevant sein können, stellt sich die Frage, aus welchen Gründen das IQWiG (als Auftragsinstitut des G-BA) diese Daten nicht auswertet und diese damit dem Entscheidungsträger als nicht bewertete Unterlagen des Herstellers vorenthalten werden. Der G-BA müsste im Anschluss an die in Auftrag gegebene IQWiG Bewertung eine eigene Einsicht in die entsprechende Teile des eingereichten Herstellerdossiers unternehmen, was nach Auffassung des vfa nicht für eine Auftragsbewertung zielführend sein kann und bei entsprechend knappen Ressourcen beim Entscheidungsträger mit dem Risiko verbunden ist, diese für die Berücksichtigung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität essentiellen Informationen unberücksichtigt zu lassen.</p> <p>Abschließend ist im Sinne des Grundprinzips der Verwertung der bestverfügbaren Evidenz auf eine Reihe von nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten hinzuweisen. So wird z.B. der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ aus der Bewertung komplett ausgeschlossen, da zu, Baseline-Zeitpunkt bereits ca. 44 % der Patienten eine Opiattherapie erhalten hatten. Daher sei nach Auffassung des Instituts „der Endpunkt nicht geeignet das patientenrelevante Symptom Schmerz in der Gesamtpopulation der Studie BC1-06 adäquat abzubilden.“ Der vfa folgt dieser Argumentation nicht, da die Ergebnisse dieses</p> |                                                     |

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>patientenrelevanten (und vom IQWiG in früheren Verfahren bereits berücksichtigten) Endpunktes für die Entscheidungsfindung eine wertvolle supportive Information darstellen, zumal für diesen Endpunkt ein sehr deutliches statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Radium-223 vorliegt (HR 0,621; 95% KI: 0,456 bis 0,845, <math>p=0,0025</math> in der Studie BC1-06). Das IQWiG ignoriert in dieser Konstellation, dass die Anteile der Patienten mit Opiattherapie zum Baseline-Zeitpunkt weitestgehend ausbalanciert waren. Ebenso erscheint es wenig sinnvoll, diese Ergebnisse gänzlich aus der Bewertung auszuschließen, da das Vorliegen der Patienten mit einer bereits begonnenen Opiattherapie durchaus dem Versorgungsalltag entsprechen kann und die Studie damit gerade in dieser Eigenschaft dem Versorgungsalltag eher nahekommmt. Im Umkehrschluss der vom Institut verwendeten Logik dürften für den Einschluss des Endpunktes „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ nahezu keine Patienten mit bereits begonnener Opiattherapie in der Studie enthalten sein. In einer solchen Konstellation stellt sich jedoch die Frage, ob dann das IQWiG die Studie vor dem Hintergrund der Übertragbarkeit auf die reale Versorgung in Frage gestellt hätte oder sogar die Eignung der Evidenz nur auf solche Teilpopulation eingeschränkt hätte, die noch keine Opiattherapie erhalten haben.</p> |                                                     |
| <p><b>2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise</b></p> <p>Der vfa hat in den vorangegangenen Stellungnahmeverfahren (wie z.B. zum Wirkstoff Regorafenib) mehrfach kritisiert, dass die Einstufung der bestverfügbaren Evidenz hinsichtlich der Beurteilung</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                     |

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>der Aussagekraft der Nachweise weder hinreichend nachvollziehbar noch zielführend für eine faire Nutzenbewertung erscheint. So wird die Erfüllung der in den „Allgemeine Methoden 4.1“ definierten Anforderungen an einen Beleg aus einer Studie regelhaft nur unzureichend beschrieben. Abgesehen von der grundsätzlich kritischen Haltung des vfa zu den vom IQWiG aufgestellten und von den Feststellungen der Zulassungsbehörden abweichenden Anforderungen (points to consider), werden jedoch alle vom IQWiG aufgestellten besonderen Anforderungen (Anzahl der Zentren, p-Wert des Effektschätzers, konsistente Ergebnisse innerhalb der Studie, Auswertungen für Teilpopulationen für alle relevanten Endpunkte) sowie deren Erfüllung in der vorliegenden Bewertung nun mehr in keinsten Weise diskutiert. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Darstellung, weswegen (nach seiner Auffassung) die zweite verfügbare Studie BC1-02 nicht geeignet sei und liefert keinerlei Begründung, weswegen aus der vorgelegten Evidenz maximal nur ein Hinweis und kein Beleg ableitbar sei. Hierbei wird pauschal auf die grundsätzlichen Anforderungen im Methodenpapier des Instituts verwiesen. Im Kontext der Verfahrenstransparenz zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung wäre eine ausführliche Darstellung zur Prüfung der eigens aufgestellten Anforderungen zwingend erforderlich und letztlich auch ein essentieller Bestandteil der Nutzenbewertung, da diese sich auch wie die Dossier einreichenden Hersteller sich den Kriterien der Vollständigkeit stellen muss.</p> <p>Die vollständige Ausblendung der Erkenntnisse aus der zweiten vorliegenden Studie BC1-02 aufgrund der von der Zulassung ab-</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>weichenden viermaligen statt einer sechsmaligen Gabe von Radium-223-dichlorid ist nach Auffassung des vfa als problematisch und nicht verfahrensdienlich einzustufen, da damit die unterstützende bestverfügbare Evidenz komplett ausgeblendet wird. Dem Verweis des IQWiG auf die zuständige Zulassungsbehörde (EMA) sowie der Feststellung, dass darin „insbesondere für die Bewertung der klinischen Sicherheit ausschließlich die sechsmalige Gabe von Radium-223 berücksichtigt wurde“ kann nicht gefolgt werden. In dem vom IQWiG zitierten Assessment Report (EMA/CHMP/578779/2013) werden die Ergebnisse der Studie BC1-02 ausdrücklich dargestellt und supportiv (z.B. im Abschnitt 2.5.3. Discussion on clinical efficacy) berücksichtigt.</p> | <p>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.</p> |



## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## 5.5 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

|                   |                                |
|-------------------|--------------------------------|
| Datum             | 22. April 2014                 |
| Stellungnahme zu  | Radium-223-dichlorid / Xofigo® |
| Stellungnahme von | Janssen-Cilag GmbH             |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Die Janssen-Cilag GmbH ist pharmazeutischer Unternehmer des Arzneimittels Zytiga® (Abirateronacetat). Dieses ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, sowie mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist [1].</p> <p>Der vom IQWiG bewertete Wirkstoff Xofigo® (Radium-223-dichlorid) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen [2].</p> <p>Da in der Zulassungsstudie für Radium-223-dichlorid (ALSYMPCA-Studie) bereits mit Docetaxel vorbehandelte Patienten oder Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Docetaxel sind (infolge von Gesundheitsstatus oder Patientenwunsch) eingeschlossen waren, gibt es eine Überschneidung der Patientenkollektive, für die auch das von der Janssen-Cilag GmbH vertriebene Zytiga® (Abirateronacetat) zugelassen ist. Vor diesem Hintergrund sieht sich die Janssen-Cilag GmbH zur schriftlichen Stellungnahme als berechtigt an.</p> |                                                     |
| <p><b>Aussagekraft für den Nachweis des Zusatznutzens durch einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich.</b></p> <p>Entsprechend der Methodik des IQWiG können indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegen-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>über der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen [3]:</p> <p><i>„In bestimmten Situationen wie z. B. bei Bewertungen des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen [120] sowie bei Kosten-Nutzen-Bewertungen (siehe unten) kann es jedoch erforderlich sein, indirekte Vergleiche einzubeziehen und daraus Aussagen für die Nutzenbewertung unter Berücksichtigung einer geringeren Ergebnissicherheit abzuleiten.“</i></p> <p>Janssen ist sich der Einschränkung, die das IQWiG in seinem Methodenpapier bezüglich nicht-adjustierter indirekter Vergleiche aufführt, bewusst [3]:</p> <p><i>„Die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die naive Verwendung einzelner Studienarme) wird vom Institut abgelehnt; es werden ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche akzeptiert. Hierzu zählen insbesondere das Verfahren von Bucher et al. [67] sowie die oben erwähnten Methoden der MTC Meta-Analysen.“</i></p> <p>Dessen ungeachtet nimmt Janssen zu dem vom pU ausgeführten nicht-adjustierten indirekten Vergleich Stellung.</p> <p>Der vom pU ausgeführte indirekte narrative Vergleich zur Wirksamkeit von Radium-223-dichlorid im Vergleich zu Docetaxel wird vom IQWiG gewürdigt, schließlich kommentiert das IQWiG in seiner Nutzenbewertung [4]: <i>„Für den Endpunkt Gesamtüberleben entspricht diese Einschätzung der des pU, der aus dem von ihm vorgelegten Vergleich [...] schlussfolgert, dass Radium-223 der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel nicht unterlegen sei, sondern numerisch tendenziell besser erscheine.“</i></p> <p>Die nachfolgende Bewertung der unterschiedlichen Toxizitäten durch das IQWiG ist für die Janssen-Cilag GmbH hingegen nicht nachvoll-</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ziehbar. In der ALSYMPCA-Zulassungsstudie [5] zeigt sich im Vergleich zu Placebo ein konsistenter Vorteil zugunsten von Radium-223-dichlorid. Sowohl das Auftreten unerwünschter Ereignisse jedweden Schweregrads (558 von 600 mit Radium-223-dichlorid behandelten Patienten (93%) vs. 290 von 301 (96%) mit Placebo behandelten Patienten), unerwünschter Ereignisse Grad 3 oder 4 (339 mit Radium-223-dichlorid behandelte Patienten (56%) vs. 188 (62%) mit Placebo behandelte Patienten), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (281 mit Radium-223 behandelte Patienten (47%) vs. 181 (60%) mit Placebo behandelte Patienten), als auch ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse (99 mit Radium-223-dichlorid behandelte Patienten (16%) vs. 62 (21%) mit Placebo behandelte Patienten) wurde seltener unter einer Behandlung mit Radium-223-dichlorid beobachtet als unter einer Behandlung mit Placebo.</p> <p>In der ebenfalls berichteten TAX-327 Zulassungsstudie von Docetaxel [6] zeigte sich hinsichtlich der beobachteten Nebenwirkungen hingegen – notabene: im Vergleich zu einem chemotherapeutischen Kontrollarm – ein meist häufigeres Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen unter Docetaxel. Insbesondere schwerwiegende Nebenwirkungen wurden häufiger unter Docetaxel als unter dem mit Mitoxantron behandelten Kontrollarm beobachtet (26% bzw. 29% vs. 20%).</p> <p>Dabei stellt das IQWiG selber fest [4], dass sich „<i>evidenzbasierte Aussagen zum Zusatznutzen [...] aus einem nicht adjustierten Vergleich allenfalls bei Vorliegen sehr großer Unterschiede ableiten [lassen], bei denen ausgeschlossen werden kann, dass sie allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen sind.</i>“</p> <p>Aus Sicht von Janssen zeigen sich in der Tat in der gegenüberliegenden Betrachtung der beiden Zulassungsstudien sehr große Unterschiede in der Verträglichkeit von Docetaxel und Radium-223-dichlorid, die</p> | <p>zum Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber Docetaxel zu treffen. Es liegen somit keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| abschließend zu einem Anhaltspunkt für einen <u>medizinischen</u> Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid auch für diese Patientenpopulation führen. |                                                     |

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- [1] Janssen 2013. Fachinformation Zytiga 250 mg Tabletten (Stand September 2013).
- [2] Bayer 2013. Fachinformation Xofigo 1000 kBq/ml Injektionslösung (Stand November 2013).
- [3] IQWiG 2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG Allgemeine Methoden 4.1 vom 28.11.2013.
- [4] IQWiG 2014. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG-Berichte – Nr. 215, Radium-223-dichlorid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A14-02, Version: 1.0, Stand: 28.03.2014.
- [5] Parker C et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013; 369(3): 213-23.
- [6] Tannock IF et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351(15): 1502-12.



## 5.6 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

|                   |                |
|-------------------|----------------|
| Datum             | 22. April 2014 |
| Stellungnahme zu  | Radium-223     |
| Stellungnahme von | <i>DGHO</i>    |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Radium-223 (Xofigo®) wird durchgeführt für Patienten mit kastrationsresistentem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne Hinweis auf bekannte viszerale Metastasierung. Der G-BA hat auf der Basis der therapeutischen Zielsetzung zwei Patientengruppen gebildet und hierfür unterschiedliche Vergleichstherapien festgelegt, bezeichnet als Best Supportive Care (BSC)- bzw. als Docetaxel-Population.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Radium-223 den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen in der BSC- und den Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Docetaxel-Population. Der ausführliche IQWiG-Bericht berechnet für Patienten in der Docetaxel-Population keinen Zusatznutzen, und für diverse Subgruppen der BSC-Population Hinweise auf geringen bis erheblichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radium-223 ist ein weiteres, wirksames Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und ossärer, nicht-viszeraler Metastasierung. Es verlängert die Überlebenszeit sowie die Zeit bis zum Auftreten belastender Komplikationen, und hat einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität.</li> <li>• Die vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen z. T. nicht den aktuellen Empfehlungen der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom. Die ungewöhnlichen Festlegungen und ein starrer methodologischer Rahmen führen zu der paradoxen Situation, dass für vom G-BA definierte Patienten mit dem vorrangigen Ziel der Symptom-</li> </ul> | <p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>kontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen (BSC-Population) seitens des IQWiG Hinweise bis zu erheblichem Zusatznutzen aufgrund der Verlängerung der Überlebenszeit berechnet werden!</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppenanalysen (jüngere vs ältere Patienten, Bisphosphonattherapie) erlauben keine sicheren Aussagen für den klinischen Einsatz von Radium-223 und sind zudem nicht relevant für die Versorgungssituation in Deutschland.</li> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Radium-223 sehr niedrig. Bedauerlicherweise berücksichtigt der IQWiG Bericht die Daten zum Patient-Reported Outcome aus methodischen Gründen nicht.</li> <li>• Die neuen, für diese Patienten in den letzten Jahren zur Verfügung gestellten Medikamente werden zunehmend sequenziell eingesetzt. Daten aus Studien zum direkten Vergleich der neuen Substanzen und zur optimalen Sequenztherapie liegen bisher nicht vor und erschweren den Prozess einer frühen Nutzenbewertung.</li> </ul> <p>Im indirekten Vergleich wirksamer Substanzen in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Verlängerung der Überlebenszeit durch Radium-223 mit denen von Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid ähnlich. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als die von Zytostatika. Sie ist vergleichbar mit der Verträglichkeit von Abirateron und Enzalutamid.</p> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Prostatakrebs ist in Deutschland der mit Abstand häufigste bösartige Tumor des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr auf 74.100 geschätzt [1]. Prostatakrebs macht 26,1% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern aus. Das mediane Alter liegt bei 70 Jahren. Die Zahl der Neuerkrankten ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen. Auch die altersadaptierte Inzidenz stieg über etwa 2 Jahrzehnte, ist aber seit 2003 stabil. Ähnliche Tendenzen werden in anderen industrialisierten Ländern beobachtet.</p> <p>Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Medikamentöse Androgensuppression hat den Effekt einer chemischen Kastration und ist eine effektive Therapiemaßnahme beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Prostatakarzinom. Unter fortgesetzter Androgensuppression entwickelt sich nach interindividuell sehr variabler Zeit eine Situation, für die der Begriff der Kastrationsresistenz geprägt wurde.</p> <p>Bis 2011 war die einzige systemische Option, für die eine Verlängerung der Überlebenszeit in dieser Krankheitssituation nachgewiesen worden war, die Chemotherapie mit Docetaxel. Das Spektrum der medikamentösen Therapie hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert [2, 3, 4].</p> |                                                     |
| <p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Für die Therapie von Patienten mit progredientem Prostatakarzinom unter effektiver Androgensuppression stehen heute systemisch wirksame Arzneimittel aus der Gruppe der Chemotherapie, der Radionuklide, der Immuntherapie und der erweiterten antihormonellen Therapie zur Verfügung. Die neuen Substanzen wurden</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>unabhängig voneinander entwickelt. Für alle neuen Arzneimittel liegen Vergleiche mit früher gültigen Standards vor, jedoch nicht untereinander. Der Stand des Wissens ist in den Empfehlungen der gerade durchgeführten Aktualisierung der „Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ folgendermaßen zusammengefasst [2].</p> <p><b>S3 Leitlinie Kapitel 6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten</b></p>                                                                                                       |                                                     |
| <p><b>Empfehlung 6.37 (modifiziert 2014), Empfehlungsgrad A</b></p> <p>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemotherapie mit Docetaxel</li> <li>- Abirateron</li> <li>- Radium-223 bei ossärer Metastasierung</li> <li>- Kombination von 1. – 3. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung</li> </ul> |                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     |
| <p><b>Empfehlung 6.41 (modifiziert 2014), Empfehlungsgrad A</b></p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq 2</math>, Karnofsky <math>&lt; 70</math>) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.</p> <p><b>Empfehlung 6.42 (neu 2014), Empfehlungsgrad 0</b></p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq 2</math>, Karnofsky-Index <math>&lt; 70</math>) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abirateron</li> <li>- Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>- Radium-223 bei ossärer Metastasierung</li> <li>- Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> <li>- Bisphosphonate/Denosumab bei ossärer Metastasierung allein oder in Kombination mit 1.- 4., siehe auch Empfehlung 6.53</li> </ul> |                                                     |
| <p><b>S3 Leitlinie Kapitel 6.4.3. Zweitlinientherapie</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                     |
| <p><b>Empfehlung 6.43 (modifiziert 2014), Empfehlungsgrad A</b></p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll einer der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Therapie, angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abirateron</li> <li>- Enzalutamid</li> <li>- Cabazitaxel</li> <li>- Radium-223 bei ossärer Metastasierung</li> <li>- Kombination von 1. – 3. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                     |
| <p><b>Empfehlung 6.48 (neu 2014), Empfehlungsgrad 0</b></p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky-Index <math>&lt;</math> 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie einer der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abirateron</li> <li>- Enzalutamid</li> <li>- Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung</li> <li>- Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>- Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> <li>- Kombination von 1.-5. Mit Bisphosphonaten/Denosumab bei ossärer Metastase-</li> </ul> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                      |             |                   |                                      |                |                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| rung                                                                                      |             |                   |                                      |                |                                               |                                                     |                                                |
| Tabelle 1: Systemische Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom |             |                   |                                      |                |                                               |                                                     |                                                |
| Erstautor<br>/ Jahr                                                                       | Patienten   | Kontrolle         | Neue Therapie                        | N <sup>1</sup> | PFÜ <sup>2</sup><br>(HR <sup>3</sup> )        |                                                     | ÜL <sup>4</sup><br>(HR <sup>3</sup> )          |
| Tannock,<br>2004 [5]                                                                      | Erstlinie   | Mitoxantron       | Docetaxel (3W)<br>5                  | 672            |                                               |                                                     | 16,3 vs 19,2 <sup>6</sup><br>p = 0,004         |
| Tannock,<br>2004 [5]                                                                      | Erstlinie   | Docetaxel<br>(1W) | Docetaxel (3W)                       | 669            |                                               |                                                     | 17,8 vs 19,2<br>n. s. <sup>8</sup>             |
| Petrylak,<br>2004 [6]                                                                     | Erstlinie   | Mitoxantron       | Docetaxel<br>(3W) + Est-<br>ramustin | 674            | 3,2 vs 6,3<br>p < 0,001                       |                                                     | 15,6 vs 17,5<br>p = 0,02                       |
| Ryan,<br>2013 [7]                                                                         | Erstlinie   | Placebo           | Abirateron                           | 1088           | 8,3 vs 16,5<br>0,53 <sup>7</sup><br>p < 0,001 |                                                     | 27,2 vs n. e. <sup>9</sup><br>0,75<br>p < 0,01 |
| Kantoff,<br>2010 [8]                                                                      | Erstlinie   | Placebo           | Sipuleucel-T                         | 512            | 3,6 vs 3,7<br>n. s.                           |                                                     | 21,7 vs 25,8<br>p = 0,03                       |
| De Bono,                                                                                  | Zweitlinie, | Mitoxantron       | Cabazitaxel                          | 755            | 1,4 vs 2,8                                    |                                                     | 12,7 vs 15,1                                   |



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |         |                       |      |                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|-----------------------|------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2010 [9]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | nach Docetaxel                                      |         |                       |      | p < 0,0001                      | p < 0,0001                                          |
| De Bono, 2011 [10]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zweitlinie, nach Docetaxel                          | Placebo | Abirateron            | 1195 | 3,6 vs 5,6<br>0,67<br>p < 0,001 | 10,9 vs 14,8<br>0,65<br>p < 0,001                   |
| Scher, 2012 [11]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zweitlinie, nach Docetaxel oder Kontra-indikationen | Placebo | Radium-223            | 1199 | 2,9 vs 8,3<br>0,40<br>p < 0,001 | 13,6 vs 18,4<br>0,63<br>p < 0,001                   |
| Parker, 2011 [12]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ossär meta-stasiert                                 | Placebo | <sup>223</sup> Radium | 921  |                                 | 11,3 vs 14,9<br>0,71<br>p < 0,001                   |
| <sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, radiologische Parameter; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> 3W – dreiwöchentlich, 1W – wöchentlich; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie</b> ; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b> ; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant; <sup>9</sup> n. e. – nicht erreicht; |                                                     |         |                       |      |                                 |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                              |                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |              |  |                 |     |                 |                              |  |  |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------|--|--------------|--|-----------------|-----|-----------------|------------------------------|--|--|
|                 | <b>4. Dossier und Bewertung von Radium-223</b><br><br>Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, multizentrische Phase III Studie bei 921 Männern mit progredienter Erkrankung nach Chemotherapie. Primäres Studienziel war eine Verlängerung der Überlebenszeit [12]. Aus Deutschland wurden 56 Patienten in 10 Zentren für die Studie rekrutiert. |                 |                                                     |  |              |  |                 |     |                 |                              |  |  |
|                 | <b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b><br><br>Der G-BA hat die Bildung von zwei Subgruppen entschieden. Die Entscheidung des G-BA und die Empfehlungen der S3-Leitlinien sind in Tabelle 2 gegenübergestellt.<br><br><b><i>Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie und Empfehlungen der S3-Leitlinie</i></b>                                       |                 |                                                     |  |              |  |                 |     |                 |                              |  |  |
|                 | <table><tr><th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">S3 Leitlinie</th></tr><tr><td>Patientengruppe</td><td>ZVT</td><td>Patientengruppe</td><td>Therapieempfehlung<br/>Grad A</td></tr></table>                                                                                                                                                                   |                 | G-BA                                                |  | S3 Leitlinie |  | Patientengruppe | ZVT | Patientengruppe | Therapieempfehlung<br>Grad A |  |  |
| G-BA            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | S3 Leitlinie    |                                                     |  |              |  |                 |     |                 |                              |  |  |
| Patientengruppe | ZVT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Patientengruppe | Therapieempfehlung<br>Grad A                        |  |              |  |                 |     |                 |                              |  |  |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |                             |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |                             |                                              | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                 | Therapieziel:<br>Lebensverlängerung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Docetaxel | guter AZ, vor Chemotherapie | Docetaxel oder Abirateron                    | <b>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b><br>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:<br>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“.<br><br>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“.<br><br>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 |
|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           | guter AZ, nach Docetaxel    | Abirateron oder Enzalutamid oder Cabazitaxel |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                 | Therapieziel:<br>Symptomkontrolle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | BSC       | reduzierter AZ              | BSC                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                 | AZ – Allgemeinzustand, BSC – Best Supportive Care, ZVT – Zweckmäßige Vergleichstherapie;<br><br>Die Festlegungen des G-BA entsprechen konzeptionell und inhaltlich nicht den Grad A – Empfehlungen der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom.<br><br>Die Gruppe der Patienten, die nicht für eine Therapie mit Docetaxel geeignet ist, existiert (ältere Patienten, Komorbidität, eingeschränkter Allgemeinzustand, u. a.). Die Nicht-Eignung für Docetaxel bedeutet nicht, dass für diese Patienten keine Verlängerung der Überlebenszeit durch die effektive Behandlung der malignen Erkrankung angestrebt wird. |           |                             |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | Hier muss eine Kongruenz zwischen G-BA – Konzepten und IQWiG Methoden bestehen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ten 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. |
|                 | <p><b>4. 2. Endpunkt Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Radium-223 führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 3,6 Monaten. Dieser Unterschied ist klinisch relevant.</p> <p>Corssover war erst nach Analyse der vorliegenden Daten zugelassen. Dieses Design ist methodisch nachvollziehbar. Es hat in dieser Studie allerdings dazu geführt, dass 64% der Patienten verstorben waren, bevor ein Crossover überhaupt zugelassen wurde.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                 | <p><b>4. 3. Zeit bis zur Symptomatik</b></p> <p>Radium-223 führte zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum ersten, symptomatischen, Skelett-bezogenen Ereignis (15,6 vs 9,8 Monate; HR 0,66; p&lt;0,001).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><b>4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Bei der Erhebung der Lebensqualität mittels des FACT-P- und des EQ-5D-Fragebogens ergaben sich nach 16 Wochen Hinweise auf eine Reduktion der Schmerzsymptomatik und eine Verbesserung der Lebensqualität unter der Therapie mit Radium-223.</p> <p>Die Rate auswertbarer FACT-P-Fragebögen lag bei 78,6-80,7% im Verum- und bei 66,0-69,1% im Kontroll-Arm. Eine angemessene Auswertung dieser Daten fehlt im IQWiG Bericht, da die selbst gesetzte Qualitätsgrenze von 80% nicht erreicht wurde. Im Manual der DGHO haben wir festgelegt, dass die Daten der Fragebögen zur Lebensqualität auch bei einer Rücklaufquote <math>\geq 50\%</math> berücksichtigt werden [13]. Diese Festlegung ist der Realität geschuldet: Patienten mit fortgeschrittenem Malignom haben am Ende ihres Lebens andere Prioritäten als das Ausfüllen von Fragebögen. Dazu passt, dass die Rücklaufquote der Fragebögen in dem schlechter laufenden Kontrollarm mit deutlich niedriger als im Radium-223-Arm lag. Die Daten aus den ausgefüllten Fragebögen sind dennoch aussagekräftig.</p> | <p>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.</p> <p>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,</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>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.</p> <p>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.</p> |
|                 | <p><b>4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen</b></p> <p>Radium-223 ist sehr gut verträglich. In der Zulassungsstudie traten keine Radium-223 bezogenen Nebenwirkungen im Grad 3/4 bei mehr als 5% der Patienten auf. Von Patienten genannte Symptome wie Knochenschmerzen waren im Kontrollarm häufiger und sind der Grundkrankheit zuzuordnen.</p>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                 | <p><b>4. 6. Subgruppenbildung</b></p> <p>In dieser Nutzenbewertung hat das IQWiG die Merkmale Alter (<math>\leq</math> 65 Jahre) und Bisphosphonattherapie als Basis für eine Subgruppenbildung identifiziert. Diese Subgruppenbildung ist interessant, aber nicht zielführend. In Leitlinien werden diese Subgruppenanalysen in der Regel nicht für Therapieempfehlungen aufgenommen, da sie nicht mit ausreichender statisti-</p> | <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (<math>&lt; 65</math> Jahre oder <math>\geq 65</math> Jahre). Da aus der statistischen Analyse nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hervorgeht, diese Effektmodifikation bei keinem weite-</p>                                                                                                                                                                        |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>scher Aussagekraft belegen, dass ein tatsächlicher Unterschied besteht. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Statistik: die Subgruppen sind zu klein für eine belastbare Aussage</li> <li>- Alter: Medizinisch ist die Altersgrenze bei 65 Jahren nicht sinnvoll, entscheidend ist der Allgemeinzustand.</li> <li>- Bisphosphonate: Die Rate der Patienten ohne Bisphosphonattherapie ist in der Gesamtstudie mit 59% hoch. In Deutschland gehören Bisphosphonate bei ossärer Metastasierung zum Therapiestandard. Darüber hinaus steht mit Denosumab eine weitere Knochen-modifizierende Substanz zur Verfügung, deren Einfluss in einer Nutzenbewertung mit berücksichtigt werden müsste. Die Gabe der genannten Substanzen war in der Zulassungsstudie zu Radium-223 mit einer besseren Prognose assoziiert, was die Relevanz dieser zusätzlichen Behandlung unterstreicht.</li> </ul> | <p>ren 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 &lt; 65 Jahre und für Patienten ≥ 65 Jahre abgesehen.</p> <p>Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis“ weist die a priori geplante Subgruppenanalyse zu diesem Endpunkt 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.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 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. |
|                 | <p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Radium-223 ist hoch wirksam bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne Hinweis auf viszerale Metastasierung. Die Verlängerung der Überlebenszeit liegt im Bereich anderer neuer Präparate in dieser Indikation wie Abirateron, Cabazitaxel und Enzalutamid.</p> <p>Die Verträglichkeit ist deutlich besser als die von Cabazitaxel. Sie ist ähnlich oder besser als die Verträglichkeit von Abirateron, auch wegen der fehlenden Notwendigkeit einer Komedikation mit Prednison/Prednisolon.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
2. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom, Aktualisierung 2013/2014, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf)
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al.: [EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer.](#) Eur Urol 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] DOI: S0302-2838(13)01199-8. [10.1016/j.eururo.2013.11.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.002)
4. Bokemeyer C et al.: Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom>
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al.: Docetaxel and estramustin compared to mitoxantrone and prednisone advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 351:1513-1520, 2004
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502-1512, 2004
7. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 368:38-48, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1209096](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209096)
8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 363:411-22, 2010. PMID: 20818862
9. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995-2005, 2011. PMID: 21612468
10. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet 376:1147-1154, 2010. PMID: 20888992
11. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al.: Increased survival with Radium-223e in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 367:1187-1197, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2010.32.8815](http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8815)
12. Parker S, Nilsson D, Heinrich SI et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 369(3):213-23. DOI: [10.1056/NEJMoa1213755](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213755)
13. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. [http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf)

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Radium-223-dichlorid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Mai 2014  
von 11.52 Uhr bis 13.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Scheuring  
Herr Tamoschus  
Frau Dr. Münz-Wollny  
Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Schmalowsky  
Frau Dr. Zaun

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann  
Frau Reim

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.52 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung von Radium-223-dichlorid.

Grundlage unseres heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 28.03.2014, zu der eine Reihe von heute Anwesenden auch schriftliche Stellungnahmen abgegeben haben. Das IQWiG kommt in dieser Dossierbewertung zu differenzierten Bewertungsergebnissen. Es sieht für Patienten mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, bei Patienten mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht infrage kommt, differenziert abgeleitet von den Altersgruppen Folgendes: für die Altersgruppe der unter 65-Jährigen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, für die Gruppe der über 65-Jährigen mit einer Bisphosphonat-Begleittherapie ebenfalls einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und für die Gruppe der über 65-Jährigen, für die es keine Bisphosphonat-Begleittherapie gibt, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Wir haben, wie gesagt, eine Reihe von Stellungnahmen: zum einen von Bayer Vital – das ist klar –, dann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann von Janssen-Cilag, von Sanofi-Aventis, von medac GmbH und vom vfa.

Ich begrüße heute zu dieser Anhörung zum einen Herrn Dr. Scheuring, Herrn Tamoschus, Frau Dr. Münz-Wollny und Herrn Dr. Schwenke von Bayer Vital, dann Frau Dr. Schmalowsky und Frau Dr. Zaun von Sanofi, Herrn Dr. Erdmann und Frau Reim von medac, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Professor Wörmann von der DGHO.

Die hier im Raum stehende Frage ist ähnlich wie bei der vorherigen Anhörung zu Trastuzumab: Ist Docetaxel allein die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom? Ist BSC die richtige zVT, wenn Docetaxel nicht geeignet ist? Sind direkte Vergleichsstudien der neuen Substanzen erforderlich? – Das ist der Diskussionsstoff für die heutige Anhörung. Ich will damit aber nichts präjudizieren, nichts vorwegnehmen.

Wir führen Wortprotokoll; das kennen Sie schon. Deshalb bitte jeweils den Namen, die entsendende Institution, die entsendende Einrichtung nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Ich würde vorschlagen, dass Sie mit einer kurzen Einführung beginnen – ich sehe, Herr Tamoschus hat sich schon gefechtsbereit gemacht – und auf die kritischen Punkte aus ihrer Sicht eingehen, die Sie ja auch schon entsprechend adressiert haben. Davon ausgehend sollten wir in eine Diskussion der von mir aufgeworfenen Fragestellungen und derjenigen, die Sie haben, eintreten. – Bitte schön, Herr Tamoschus, Sie haben das Wort.

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Ganz herzlichen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Noch einmal vielen Dank für die Einleitung hier zu der Anhörung, auch für die Wiederholung der essenziellen Dinge aus dem IQWiG-Bericht, über den wir heute ja auch sprechen. Der Erleichterung halber würde ich, wenn Sie nichts dagegen haben, eher dazu tendieren, den Namen Radium-223 anstelle des langen Namens Radium-223-dichlorid zu benutzen; das ist doch ein bisschen kompliziert. Wir freuen uns sehr, dass

wir heute die Möglichkeit haben, mit Ihnen allen noch einmal das gute Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil von Radium-223 zu besprechen.

Wir sitzen zwar nicht das erste Mal in dieser Runde, aber trotzdem möchte ich das Bayer-Team hier noch einmal vorstellen: ganz links Herr Dr. Carsten Schwenke, Biostatistiker; er hat uns insbesondere beim Modul 4 tatkräftig unterstützt; links neben mir Frau Dr. Münz-Wollny, die mit dem Produkt Radium-223 insbesondere im klinischen Praxisalltag vertraut und betraut ist, und zu meiner Rechten Herr Dr. Urban Scheuring, der bei uns in der Medizin den Bereich Onkologie und Infektiologie leitet. Mein Name ist David Tamoschus; ich vertrete den Bereich Market Access in der Onkologie, habe das Nutzendossier koordiniert und auch die hier vorliegende Stellungnahme.

Ich würde ganz gerne, wie auch beim letzten Mal, um die heutige Anhörung ein bisschen besser einzuordnen, noch einmal zehn Minuten darauf verwenden, über das Krankheitsbild, den Krankheitsverlauf, über die Anwendung und Gabe von Radium-223 sowie natürlich über die bedeutsamen Effekte zu sprechen. Ich hoffe, dem steht nichts entgegen.

Der Prostatakrebs, über den wir heute sprechen, ist mit Abstand der häufigste bösartige Tumor bei Männern; die über 74.000 jährlichen Neuerkrankungen machen etwa 26 Prozent aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen aus. Wir sprechen heute über ein fortgeschrittenes Stadium dieser Erkrankung, nämlich das Stadium der Kastrationsresistenz und das Stadium, in dem der Krebs in den Knochen metastasiert ist. In diesem Zustand haben die Patienten häufig besonders große Schmerzen und besonders starke Einschränkungen auch ihres Lebensalltags. Bis vor kurzem standen auch nur relativ beschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Darauf komme ich aber gleich noch zu sprechen.

Kurz zur Einordnung zu den zwei Themen Kastrationsresistenz und Knochenmetastasen. Kastrationsresistenz bedeutet grundsätzlich, dass eine effektive Therapiemaßnahme, die ich typischerweise bei dieser Erkrankung anwende, nämlich die chemische Kastration mit der medikamentösen Androgensuppression, nicht mehr wirkt. Wenn diese Therapie nicht mehr wirkt und der Tumor unter ihr progredient wird, spreche ich typischerweise von einer Kastrationsresistenz. In diesem Stadium bilden sich bei etwa 90 Prozent aller Patienten Knochenmetastasen aus. Das macht diese Krankheit – ich hatte es vorhin schon kurz angesprochen – besonders unangenehm; das bedeutet ständige starke Schmerzen, häufig eine stark eingeschränkte Mobilität und letztendlich eine deutlich verringerte Lebensqualität. Die Knochenmetastasen bestimmen zudem üblicherweise die verbleibende Überlebenszeit.

Für dieses Patientenkollektiv, das ich gerade angesprochen habe, gab es bis vor kurzem eine relativ große Therapielücke. In den letzten Jahren hat sich glücklicherweise das Spektrum der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten deutlich erweitert. Beim progredienten Prostatakarzinom kann man also heutzutage systemische Chemotherapien, Radionuklide, Immuntherapien und auch erweiterte antihormonelle Therapien einsetzen. Sie wirken teilweise lebensverlängernd, jedoch nicht spezifisch auf Knochenmetastasen und damit auch nicht spezifisch auf den damit assoziierten Schmerz. Darüber hinaus haben sie vielfach starke Nebenwirkungen wie beispielsweise Chemotherapien. Uns allen ist Docetaxel bekannt; sie hatten es eben schon kurz angesprochen.

Radium-223 deckt also auch in dieser Reihe noch einmal einen Unmet Medical Need; es bietet einen Überlebensvorteil für kastrationsresistente Patienten, wirkt gleichzeitig aber gezielt symptomatisch auf die Knochenmetastasen. Es verhindert Knochenbrüche, Wirbelbrüche, Querschnittslähmungen, also für den Patienten bedeutende Dinge. Es vereint ge-

wissermaßen zwei bedeutende Vorteile, die sich für dieses Patientenkollektiv ergeben. Mit diesem Wirkspektrum stellt es letztendlich eine eigene Therapiekategorie dar.

Gleichzeitig grenzt es sich – das zeigt sich ja auch hier – gegenüber den anderen Therapien entsprechend ab: gegenüber Radionukliden durch die noch gezieltere Wirkung und durch den mit der Behandlung einhergehenden Überlebensvorteil. Xofigo® bzw. Radium-223 ist ein Alphastrahler; das heißt vereinfacht gesprochen, es hat eine sehr hohe Energieübertragung auf kurzer Wegstrecke. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass es gezielt auf die Metastasen wirkt, das umliegende Knochenmark jedoch weitgehend verschont. Betastrahler – Ihnen ist vielleicht Samarium bekannt; ein Radionuklid, das auch bei Knochenmetastasen eingesetzt wird – strahlen deutlich weiter, sind weniger selektiv und somit nicht so zielgerichtet in der Wirkungsweise wie Radium-223.

Zugleich – ich habe das eben auch schon erwähnt – zeigt Radium-223 bei den Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom einen signifikanten Überlebensvorteil. In zwei randomisierten kontrollierten Studien haben wir das dargestellt.

Gegenüber den systemischen Therapien wie beispielsweise der Chemotherapie grenzt sich die Substanz vor allen Dingen auch noch einmal durch die gezieltere Wirkung und das damit einhergehende bessere Verträglichkeitsprofil ab.

Ich möchte noch kurz etwas zur Anwendung der Substanz sagen. Verabreicht wird Radium-223 intravenös; die Injektion dauert etwa eine Minute. Sie wird von Nuklearmedizinern durchgeführt, und zwar ambulant; das ist, wie ich denke, auch noch einmal ein sehr wichtiger Faktor. Es wird einmal pro Monat, insgesamt sechsmal verabreicht. Die Therapie ist für den Patienten absolut gut machbar, gut verträglich, ebenso für den behandelnden Arzt und das medizinische Personal absolut unbedenklich. Sie müssen sich vorstellen: Schon ein Blatt Papier kann diese Alphastrahlung abschirmen.

Die gezielte Wirkung habe ich eben schon angesprochen. Ich möchte noch einmal kurz auf den Mechanismus der Substanz eingehen. Das ist, denke ich, auch sehr wichtig. Aufgrund der kalziumähnlichen Eigenschaften dieser Substanz baut sich Radium-223 in das neu gebildete Knochengewebe innerhalb der Metastasen ein und zerfällt dann dort über eine mehrstufige Kaskade innerhalb von 11,4 Tagen. In dieser Zeit emittiert es die entsprechende Alphastrahlung. Diese führt dann zu DNA-Doppelstrangbrüchen, wirkt zelltötend auf die Krebszellen in den Metastasen.

Das Knochenmark – das habe ich eben auch schon erwähnt – wird aufgrund der geringen Reichweite dieser Strahlung überwiegend nicht oder nur gering getroffen. Der Schaden an dem angrenzenden Gewebe ist also sehr gering. Daraus resultiert letztendlich auch – ich denke, das ist auch deutlich geworden – das sehr gute Verträglichkeitsprofil der Substanz.

De facto zeigt sich also für die Gruppe der Patienten, die, wie ich eben angesprochen habe, der Kastrationsresistenz unterliegen und sehr schmerzhaftes Knochenmetastasen erleiden, zusammenfassend der Vorteil einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung von 3,6 Monaten. Ein klinisch relevanter Unterschied ist die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettal bedingten Ereignis; das kann beispielsweise eine Querschnittslähmung sein.

Es ist sehr gut verträglich. In der Zulassungsstudie traten unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nur bei 16 Prozent der Patienten im Radium-223-Arm auf, dagegen bei 21 Prozent der Patienten im Kontrollarm. Knochenschmerzen aufgrund der Kno-

chenmetastasen waren im Kontrollarm ebenfalls häufiger als im Radium-Arm. Geringfügige Blutbildveränderungen oder geringgradiger Durchfall traten bei einem kleinen Teil der Patienten auf; ansonsten kam es zu keinen wesentlichen Nebenwirkungen. Es ist also insgesamt sehr gut verträglich. Genau dieses Profil des Wirkstoffs wird letztendlich auch durch die Ergebnisse zur Lebensqualität unterstützt, die wir hier mittels FACT-P- und EQ-5D-Fragebögen dargelegt haben, aus denen sich Hinweise auf eine Schmerzreduktion ergaben. Knochenschmerzen wurden verringert, die Gabe von Opioiden wurde vermindert. Das entspricht insgesamt den positiven Ergebnissen bei den Nebenwirkungen.

Zusammenfassend: Es ist der erste Wirkstoff, der gezielt auf Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom wirkt und gleichzeitig einen signifikanten Überlebensvorteil zeigt.

Die IQWiG-Bewertung – Sie hatten es eben schon angesprochen, Herr Hecken –, über die wir heute sprechen, hat diesen Effekt und auch seine Signifikanz und Bedeutung insgesamt bestätigt. Darüber freuen wir uns natürlich. Es gibt natürlich auch ein paar kritische Punkte. Die haben wir in unserem Statement bereits dargelegt. Da geht es um den Einfluss von Endpunkten zur Lebensqualität, natürlich auch um die Ergebnissicherheit der Metaanalyse der zwei Studien. Das reklamieren wir natürlich nach wie vor. Ich werde das jetzt nicht noch einmal alles wiederholen. Wir haben es bereits in der Stellungnahme dargelegt.

Letztendlich bleibt für uns, unabhängig von der leicht differenten methodischen Perspektive – also ob man der Methodik im vorliegenden Nutzendossier folgt oder ob man der Vorgehensweise des IQWiG folgt, das in seiner Bewertung die Bildung von mehr Subgruppen vorgenommen hat –: Es ergibt sich nahezu für die vollständige Patientenpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Resultate basieren – ich habe es eben angesprochen – auf zwei randomisierten, doppelt verblindeten Studien, einer Phase-II- und einer Phase-III-Studie, die die jeweiligen Effekte klar nachweisen. Der Zusatznutzen gilt für Patienten unter 65 sowie über 65, und er gilt nach IQWiG-Bewertung insbesondere unter zusätzlicher Gabe von Bisphosphonaten im Patientenkollektiv  $\geq 65$ . De facto gehören Bisphosphonate bei ossärer Metastasierung heute zum Therapiestandard und sind in den entsprechenden Leitlinien verankert. Die Mehrheit der Patienten wird in entsprechenden Zentren behandelt, die leitliniengetreu behandeln. Somit ist für uns klar, dass Radium-223 einen erheblichen Zusatznutzen aufweist, was uns auch die ersten Monate in der klinischen Praxis deutlich bestätigen. Gerne kann meine Kollegin, Frau Dr. Münz-Wollny, dazu später noch ein paar Worte sagen.

Wir freuen uns also, dass wir die Bestätigung für Wirksamkeit und Verträglichkeit momentan von verschiedenen Seiten erhalten und besprechen dieses Profil jetzt gerne noch einmal mit Ihnen gemeinsam. – Besten Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diesen einführenden Überblick. – Ich frage jetzt zunächst einmal, bevor wir zu Einzelpunkten kommen: Gibt es dazu Fragen vonseiten der Bänke, vonseiten der Patientenvertretung, vom IQWiG? – Keine.

Dann würde ich gerne auf die Stellungnahme der DGHO eingehen. Herr Professor Wörmann, die DGHO hatte in ihrer Stellungnahme zentral und vornehm ausgeführt, dass die vom G-BA festgelegten Patientengruppen inhaltlich und konzeptionell nicht den aktuellen Empfehlungen der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom entsprechen würden, und beschreibt dann daraus abgeleitet ein Paradoxon, das sich aus dieser Abweichung, aus dieser Bewertung ergibt.

Dann hatten Sie zum Ausmaß des Zusatznutzens Stellung genommen, hatten sich hier – anders als das IQWiG, wenn ich das richtig gesehen habe – hinsichtlich einer Quantifizierung allerdings zurückgehalten und hatten dann auch zu den einzelnen Subgruppen Stellung genommen. Das ist, glaube ich, spannend, und das sollte vielleicht hier dargestellt werden, um das zu ergänzen, was der pharmazeutische Unternehmer vorgetragen hat, damit wir das dann im Zusammenhang diskutieren können. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank. – Der schwierige Punkt ist, glaube ich, dass hier wieder ein Medikament beim Prostatakarzinom neu auf den Markt gekommen ist, das parallel zu den anderen Medikamenten entwickelt wurde, die Sie in den letzten Jahren hier diskutiert haben. Das heißt, wir haben jetzt Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223. Es sind vier Präparate gleichzeitig entwickelt worden, und als nächstes kommt auf Sie Sipuleucel-T zu; das ist die erste zelluläre Vakzine.

Ich leite die Gruppe Prostatakarzinom innerhalb der S3-Leitlinie. Wir haben uns Anfang August letzten Jahres zusammengesetzt und genau diese Frage diskutiert, wie wir Prioritäten setzen bzw. ob wir inzwischen Gruppen von Patienten identifizieren können, für die eine oder andere Therapie die besser geeignete ist. Der Konsens – das ist mit 95 Prozent Zustimmung verabschiedet worden – war, dass wir zurzeit die Therapien gleich empfehlen sollten. Deswegen fällt es uns schwer, Docetaxel als reine Vergleichstherapie zu akzeptieren, während in der Praxis ganz klar alle Patienten, die in etwas schlechterem Allgemeinzustand sind, heute erst mit Abirateron behandelt werden, weil es als orale Therapie besser verträglich ist. Insofern finden wir es schwierig, bei diesen Patienten Docetaxel als Vergleichstherapie festzusetzen.

Dazu, was wir als Paradoxon bezeichnet haben: Wir begrüßen es sehr, dass hier zum ersten Mal als Ziele für eine zweckmäßige Vergleichstherapie patientenrelevante Endpunkte genommen worden sind, nämlich „Verlängerung der Lebenszeit“ und „Symptomkontrolle“. Bei der IQWiG-Methode ist nun, glaube ich, paradoxerweise herausgekommen, dass in der Gruppe, wo „Symptomkontrolle“ von Ihnen vorgegeben worden ist, die Überlebenszeit deutlich besser ist und das einen erheblichen Zusatznutzen macht. Das ist hübsch, aber irgendwo beißt sich jetzt die Methodik. Das heißt nicht, dass wir verurteilen, dass Sie jetzt anfangen, auch solche Endpunkte als ersten relevanten Endpunkt zu nehmen, aber es ist, glaube ich, mit der jetzigen Methodik noch schwer vereinbar. Deshalb haben wir das als Paradoxon bezeichnet; das passt irgendwie noch nicht zusammen.

Der erste Punkt für uns ist: Wenn man eine Vergleichstherapie für Patienten mit gutem Allgemeinzustand nimmt, dann muss man außer Docetaxel auch Abirateron bewerten. Da kann man auch Best Supportive Care nehmen. Wir haben in der Leitlinie – ich habe Ihnen das jeweils noch einmal herauskopiert – immer geschrieben, dass die neuen Therapien plus optimale Symptomkontrolle gemacht werden. Das ist sicher die Basis; und da wird etwas obendrauf gesetzt.

Dann haben wir natürlich die Diskussion, wenn wir hier mit 85-jährigen Patienten arbeiten, dass es welche geben wird, die nur Best Supportive Care kriegen. Aber es gibt eben jüngere, bei denen wir eindeutig eine andere Therapie dazutun werden, zum Beispiel zu einer adäquaten Schmerztherapie. Wir glauben, dass man bei denen mit gutem Allgemeinzustand, wenn man nicht Best Supportive Care alleine nimmt, Abirateron dazu nehmen muss und dass man fairerweise für alle dann erst den Endpunkt Overall Survival nehmen sollte und die



anderen Endpunkte so ehrlich wie die anderen auch bewerten sollte, nämlich zum Beispiel Symptomkontrolle.

Nachdem ich die ersten Patienten mit dem Präparat behandelt habe, muss ich sagen: Die Verträglichkeit des Präparates ist sehr gut. Aber Stand heute ist eine komplexe Differenzialtherapie, wo auch in Tumorkonferenzen besprochen wird, welchen Patienten wir was geben. Es ist nicht ganz eindeutig, wer jetzt genau dieses Präparat bekommen sollte oder wer Abirateron kriegt.

In einem Punkt muss ich widersprechen: Es ist nicht so, dass diese Patienten in Deutschland schwerpunktmäßig in Zentren behandelt werden. Ganz viele dieser Patienten werden in Praxen behandelt; und auch das führt dazu, dass viele, gerade Urologen, zunächst Abirateron geben, weil man das in der Praxis oral geben kann. Und dann erst werden sie in ein Zentrum oder zum Hämatologen/Onkologen überwiesen, der auch die Chemotherapie gut überwachen kann. Deswegen ist es häufig in der Realität so, dass Abirateron zuerst eingesetzt wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Tamoschus und dann Frau Wieseler.

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Einen Punkt möchte ich gerne kurz machen zu dem Thema, dass die Verlängerung des Gesamtüberlebens in der BSC-Population mit einem Zusatznutzen vom IQWiG belegt wurde. Ein Punkt, der sich auch deutlich aus unserem Nutzendossier ergeben sollte, war, dass das Therapieziel Lebensverlängerung ebenfalls in der BSC-Population primäres Therapieziel sein kann oder ist, sofern diese Patienten für eine Docetaxel-Therapie nicht infrage kommen. Das haben wir in dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorher auch genau so definiert. Somit definieren wir für diese Patienten ebenfalls das Therapieziel Lebensverlängerung als primäres Therapieziel.

Der zweite Punkt, den ich gerne dazu machen möchte und der, wie ich glaube, ganz wichtig ist – Herr Wörmann hat es aber zum Teil auch schon angesprochen –: Für die Arzneimittel dieser Wirkstoffklasse bzw. für die, die da gerade alle auf den Markt kommen, ist natürlich zunächst einmal wichtig, dass eine einheitliche zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird. Ich glaube, in der ersten Indikation war es für Abirateron Prednison und BSC für Enzalutamid. Damit sind wir, zumindest was diese Vereinheitlichung angeht, schon einmal auf dem richtigen Weg.

Frau Dr. Münz-Wollny möchte noch kurz etwas zu dem letzten Thema sagen, nämlich der Behandlung in Zentren im klinischen Alltag.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Münz-Wollny (Bayer Vital):** Danke. – Die Patienten werden natürlich in der Nuklearmedizin behandelt, das heißt, es erfolgt eine interdisziplinäre Entscheidung zur Therapie. Die zuweisenden Urologen/Onkologen stellen die Therapie unabhängig von der niedergelassenen Situation in einem Prostata-Zentrum, was einer Klinik angegliedert ist, und es erfolgt interdisziplinär mit dem Nuklearmediziner gemeinsam die Entscheidung. Im Moment ist es so, dass beim Start der Zulassung natürlich überwiegend die nuklearmedizinischen Zentren, die schon aus der Studie die Erfahrung hatten, begonnen haben, zu behandeln; inzwischen, in den ersten sechs Monaten seit Zulassung, erwerben aber in der klinischen Routineversor-

gung im intensiven Erfahrungsaustausch zunehmend nuklearmedizinische Zentren über die Bundesrepublik verteilt und damit eben auch breit verfügbar die Expertise für die Behandlung. Die Therapie für Radium-223 ist aber immer eine interdisziplinäre, eine urologisch-onkologische und nuklearmedizinische Therapieentscheidung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Direkt dazu Herr Wörmann, weil es auch Ihre Ausführungen betraf. Wobei, wenn ich Herrn Wörmann richtig verstanden habe, er nicht sagte, dass das keine Behandlung am Zentrum wäre, wenn die mal in der entsprechenden Behandlungskette sind. Er sagt nur, real ist, dass wir zunächst die Behandlung beim Urologen haben und der Urologe dann eben nicht auf die Chemotherapie geht, sondern auf das oral zu verabreichende Produkt. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, das ist genau der Punkt. Die klare Rückmeldung ist: Die Entscheidung findet vorher statt, also: Schickt dich jemand in ein Zentrum, in dessen Konferenz ein Nuklearmediziner drin ist? Die erste Entscheidung wird eben zu Hause gemacht. Diese Patienten sind ja häufig in langer Betreuung. Während der ganzen Zeit der antihormonellen Therapie – sie werden ja 2 bis 5 Jahre antihormonell behandelt – sind sie in der Regel eng an ihren Urologen, gelegentlich, je nach Region, auch an andere Ärzte angebunden. Irgendwann kommt dann die Entscheidung, weil man merkt, der ist jetzt wirklich kastrationsrefraktär, und dann wird geguckt, ob die Kriterien erfüllt sind, und dann wird er weitergeschickt. Da ist eben heute Abirateron ganz häufig dazwischengeschaltet, bevor die in Zentren geschickt werden. Ohne Frage: Die Nuklearmediziner dürfen das nicht schwarz machen. Da geht das über die Konferenz. Aber die Entscheidung vorher ist ja das, was für die Vergleichstherapie wichtig ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Klar. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Wörmann, ich fürchte, ich habe Ihre Ausführung zu den paradoxen Ergebnissen nicht verstanden. Ich glaube, wir müssen ganz klar zwischen den Kriterien, die für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden, und den Endpunkten, die ich in diesen verschiedenen Vergleichen behandle, trennen.

Als Kriterium für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist das Therapieziel gewählt worden, also wenn ein Patient explizit unter der verfügbaren Evidenz das Therapieziel einer Lebensverlängerung hat, ist die Docetaxel-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden, wenn primär das Therapieziel in Symptomkontrolle besteht, ist Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Das ist erst einmal vollkommen unabhängig davon, welches Ergebnis später in den entsprechenden Studienvergleichen herauskommt. Ich würde mich natürlich trotzdem – und das haben wir getan – beiden Fragestellungen mit den Endpunkten zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität nähern. Es gibt ja zum Beispiel auch Studien, die zeigen, dass eine BSC im Vergleich zu einer Chemotherapie sogar ein besseres Überleben sichern kann, je nachdem, in welcher Konstellation wir uns da befinden. Ich finde es deshalb auch nicht paradox.

Bei Ihnen klang ja so ein bisschen durch, dass wir hier irgendeinen Methodenbruch haben oder irgendeine Methodik jetzt anders anwenden, als wir das sonst tun. Zunächst einmal: Wir haben uns diesen beiden Fragestellungen mit der üblichen Methodik zur Beschreibung des Nutzens genähert. Für die Vergleichstherapie, für die wir dann Daten hatten, nämlich den Vergleich von Radium und Best Supportive Care, gibt es ein positives Ergebnis, was das

Überleben angeht. Daran finde ich überhaupt nichts Paradoxes und sehe auch keinen Methodenbruch oder so etwas, sondern es geht einfach um die Frage: Gibt es für diese zweckmäßige Vergleichstherapie Vorteile bezüglich der Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube auch, dass Sie in Ihrer Methodik völlig konsistent sind. Trotzdem: Wenn als Ziel Symptomkontrolle für die Vergleichstherapie definiert ist – so ist hier die Gruppe von Patienten, für die nicht Überlebenszeit wichtig war, sondern Symptomkontrolle wichtig war, definiert – und bei der Vergleichstherapie ein erheblicher Zusatznutzen aufgrund des Überlebensvorteils herauskommt, ist das in der Methodik kongruent, aber nach meinem Gefühl wäre es ganz konsequent, zu sagen: Wenn als Ziel Symptomkontrolle vorgegeben ist, dann ist der höchste Zusatznutzen in der Gruppe, die genau diese Symptomkontrolle am besten hinbekommt und nicht die Überlebenszeit. Natürlich würde das bedeuten, dass wir unterschiedliche Endpunkte priorisieren müssten, was die Methodik so nicht vorsieht. Aber wenn in der Gruppe, wo Überlebenszeit nicht als Hauptziel definiert ist, herauskommt, dass in dieser besonders ein Zusatznutzen wegen der Überlebenszeitverlängerung da ist, finde ich es erst einmal nicht völlig schlüssig. Oder bin ich da völlig neben der Spur?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich meine, die Methodik fußt ja auf den gesetzlichen Vorgaben, die die Endpunkte so in der AM-NutzenV hierarchisieren. Da sieht auch die gesetzliche Vorgabe so, wie ich sie verstehe, keine Differenzierung nach Therapieziel vor. Ich denke, dass auch ein Patient, bei dem es vielleicht primär um die Entscheidung für eine Therapie geht, an dem Endpunkt Überleben nicht desinteressiert ist.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, aber dann wäre es in der Methodik konsequent, wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie kongruent diskutiert würde und auch so festgelegt würde. Ich glaube, es ist schwierig, zu sagen, dass Symptomkontrolle, wenn sie, was durchaus patientengerecht ist, als Kriterium für eine Gruppe definiert ist, nicht der Hauptpunkt der Bewertung sein muss. – Wir müssen vielleicht den G-BA fragen, warum er sich so entschieden hat. Ich kann das ja schon verstehen. Wir haben eine Gruppe von älteren Männern, die extreme Knochenschmerzen haben, bei denen man durchaus diskutieren kann, ob es für den Einzelnen vielleicht nicht so wichtig ist, jetzt noch zwei Monate länger zu leben, wenn er dafür wenigstens schmerzfrei leben kann. Aber wenn ich das Ziel so definiere, dann würde ich das Medikament aussuchen, was das am besten hinkriegt, und nicht das, was die beste Überlebenszeit macht. Insofern gibt es da, glaube ich, einen Bruch, nicht in Ihrer Methodik selbst, aber in der Zusammenschau der Endpunkte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte. Dann Herr Tamoschus.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Wir haben ja hier auch einen Vorteil im Morbiditätsbereich beim ersten symptomatischen skelettalen Ereignis. Ich denke, dass wir uns das auf jeden Fall angucken, da Sie darauf sozusagen ein bisschen abheben. Aber das eine schließt ja das andere nicht aus, wie man das gewichtet. Da gibt es ja ebenfalls Daten. Insofern ist das vielleicht nicht so gravierend. Ja, da kann man diskutieren, ob man das Overall Survival leicht anders gewichtet oder nicht, wenn man von vornherein sagt, die Patienten hatten eigentlich eine andere

Intention. Aber das ist natürlich schwierig. Vielleicht hatten sie die auch nur, weil sie sowieso davon ausgegangen sind, dass es sozusagen nicht möglich ist; das könnte sein.

Meine eigentliche Frage ist: In dem Zusammenhang sind ja wieder einmal – das wurde auch im Stellungnahmeverfahren angesprochen und klang eben auch an – die Lebensqualitätsdaten ganz wichtig. Thematisiert wurde gerade von Ihnen von der DGHO die Rücklaufquote. Wir haben ja Informationen, aber sie entsprechen sozusagen nicht einer Rate von 70 Prozent. Wir haben das öfter. In dem konkreten Fall ist es, glaube ich, besonders wichtig, dass wir in dem Bereich, wo Symptomkontrolle ein Endpunkt ist, wo wir genau das erreichen wollen, Daten haben. Ich würde gerne noch einmal die Stellungnehmer bitten, etwas dazu zu sagen, wie Sie das einschätzen. Wir diskutieren das hier ja häufig. Es ist in der palliativen Situation eben ganz wichtig, zu wissen, was zu erwarten ist. Vielleicht können Sie auch noch einmal auf die Population eingehen, aus der diese Raten berechnet werden. Intention to Treat war ja das, was berichtet wurde.

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Zu dem vorherigen Punkt, zu dem ich mich eigentlich gemeldet hatte, hat dankenswerterweise Frau Müller genau das, was ich sagen wollte, bereits vorweggenommen. Noch einmal ganz kurz der Vollständigkeit halber: Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens kann für die Patienten der Best-Supportive-Care-Gruppe als Zusatznutzen gewertet werden. – Das war jetzt noch einmal die Zitierung aus unserem Beratungsgespräch mit dem G-BA, und so haben wir es auch verfolgt. Ich glaube, jetzt ist es richtig; das war ein sehr guter Punkt.

Zur Lebensqualität wollen wir natürlich Stellung nehmen. Dazu würde ich gerne an Frau Dr. Münz-Wollny übergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gerne, bitte.

**Frau Dr. Münz-Wollny (Bayer Vital):** Die Lebensqualität wurde über verschiedene Endpunkte in der Zulassungsstudie untersucht, und diese Endpunkte haben einen erheblichen Nutzen in Bezug auf die Lebensqualität für den Patienten belegt. Da ist einmal die Zeit bis zum nächsten skelettalen Event, ja ein sehr dramatisches Ereignis für einen Patienten in dieser Krankheitssituation, ein Ereignis, vor dem nicht nur vorher Ängste bestehen, sondern auch dann, wenn es eingetreten ist, nämlich vor der nächsten nachfolgenden Therapie mit erneuten Nebenwirkungen. Einher mit dem Schritt, dass die Krankheit fortschreitet, geht eine enorme emotionale und psychische Belastung, sodass zum einen die Verzögerung, bis ein solches symptomatisches skelettale Ereignis auftritt, einen erheblichen Lebensqualitätsgewinn bedeutet, aber natürlich zeigt auch das günstige Verträglichkeitsprofil, das sich in den verschiedensten Punkten widerspiegelt, diesen Lebensqualitätsgewinn. Unter anderem würde ich da gerne auf das Auftreten motorischer Neuropathien oder auch auf das Auftreten von Muskelschwäche hinweisen wollen. All das ist eben in der Placebo-Gruppe durch skelettale Ereignisse, durch Wirbelkörperkompressionen deutlich häufiger vorgekommen als in der Radium-223-Gruppe.

Wir haben die Lebensqualität durch validierte Lebensqualitätsfragebögen, nämlich den FACT-P und den European Quality of Life, EQ-5D, in dem integriert auch die visuelle Analogskala enthalten ist, erhoben. Die Rücklaufquote betrug in der Woche 16 bei den Radium-223-behandelten Patienten über 80 Prozent im Vergleich zu etwas über 70 Prozent in der Placebo-Gruppe, ein Beleg dafür, dass eben die Patienten in der Radium-223-Gruppe durch eine bessere Lebensqualität, durch einen besseren Allgemeinzustand in der Lage sind, diese

Lebensqualitätsfragebögen auch suffizient auszufüllen; das ist sicherlich ein Punkt, den man berücksichtigen muss. Es ist ja ein Patientenkollektiv, das schwer krank ist, das eben durch fortschreitende Krankheitssymptome gekennzeichnet sein mag, das auch durch ein höheres Lebensalter charakterisiert ist. All das kann natürlich zu diesen vermeintlich geringeren Rücklaufquoten, als sie gefordert sind, führen. Wir haben in beiden Gruppen Patienten mit über 90 Jahren, und es ist – ich denke, das ist für jeden verständlich – schwierig für die Patienten, jetzt unabhängig von der Erkrankung diese geforderten Lebensqualitätsfragebögen auch in der entsprechenden Qualität und Zuverlässigkeit auszufüllen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, Sie hatten eine Frage.

**Frau Teupen:** Sie hatten ja schon für Woche 16 die Rücklaufquoten genannt. Es gab ja noch mehrere Rücklaufmesszeitpunkte. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Wir fordern und wünschen uns natürlich auch sehr hohe Rücklaufquoten, und wir würden uns auch sehr viele Bemühungen vonseiten des Herstellers wünschen, dass das besser wird. Ich denke schon, dass man das machen kann. Aber vielleicht können Sie erst einmal die Frage beantworten.

**Frau Dr. Münz-Wollny (Bayer Vital):** Die Lebensqualität wurde natürlich einmal erhoben zum Ausgangspunkt, zur Baseline, dann einmal zu Woche 16, einmal zu Woche 24 und dann eben noch einmal nach Abschluss der Therapie zu Woche 44. Es ist natürlich so, dass die Rücklaufquoten, die bei der Ersterhebung bei weit über 90 Prozent lagen und in Woche 16, wie ich Ihnen gerade sagte, für alle drei Lebensqualitätserhebungen in der Radium-223-Gruppe 80 Prozent und in der Placebo-Gruppe 70 Prozent überschreiten, dann aber im Verlauf bei Woche 24 und Woche 44 diese geforderten 70 Prozent, sicherlich durch die fortschreitende Erkrankungssituation, nicht mehr erreichten. Die Patienten haben im Grunde genommen auch durch die Sorge um den möglichen weiteren Verlauf der Erkrankung nicht mehr, wie wir es auch schon bei anderen Lebensqualitätserhebungen gesehen haben, diese Intensität, einen Lebensqualitätsfragebogen auszufüllen.

Was wir versichern möchten, ist, dass darauf vonseiten der Studie natürlich die größtmögliche Sorgfalt verwendet worden ist, aber sich Patienten offensichtlich im fortschreitenden Verlauf, wenn wir diese Erhebung in Woche 44 nehmen, inzwischen zum Teil in nachfolgenden Therapien befinden, sodass eben da die Rücklaufquoten nicht erreicht werden können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nur der guten Ordnung halber weise ich darauf hin, dass die DGHO hier an der Stelle die Auffassung im Stellungnahmeverfahren vertreten hat – auch unter Hinweis auf das Alter der Patienten und den Allgemeinzustand –, dass Rücklaufquoten von > 50 Prozent wahrscheinlich schon gut wären. Nur, damit das hier noch einmal eingeführt worden ist. – Herr Wörmann dazu, danach Frau Wieseler und Frau Müller.

Ich hätte nur eine Frage an Sie, Herr Wörmann, wo Sie sich jetzt schon ohnehin gemeldet haben. Sie hatten sich insgesamt sehr kritisch mit den Subgruppenbildungen auseinandergesetzt. Dann haben Sie gesagt, die Altersgrenze 65 macht relativ wenig Sinn, wobei das, glaube ich, auch relativ irrelevant ist, weil auf beiden Seiten der Altersgrenze hier ein beträchtlicher Zusatznutzen herauskommt. Das wäre sicherlich von erheblicher Relevanz, wenn man nach der Dossierbewertung des IQWiG zu unterschiedlichen Ergebnissen käme und ein erheblicher Zusatznutzen herauskommt. Aber vielleicht noch einmal zwei, drei Takte

zu dieser Altersgrenze 65 – das haben wir schon häufiger diskutiert –, damit wir das auch im Protokoll haben, weil das eben für die Bewertung insgesamt ganz wichtig ist. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht zuerst zu den Bögen; das ist zugleich eine Grundfrage an das IQWiG. Ich glaube – da dürfen Sie widersprechen –, es gibt keine wirkliche Rationale für die 80-Prozent-Grenze, die Sie gesetzt haben. Es gibt eine Publikation, die wir gefunden haben, in der einmal 70 Prozent als sinnvoll ausgerechnet wurden. Es hängt natürlich auch sehr von der Größe der Studie ab. Hier handelt es sich um eine für die Onkologie relativ große Studie. Wenn dann 80 Prozent, 78 oder 79 Prozent da sind, kommen trotzdem relativ viele Fragebögen dabei heraus. Wenn dann von Ihrer Seite, vom G-BA, auch noch Symptomkontrolle als oberstes Ziel definiert worden ist, dann fände ich es hilfreich, wenn die Fragebögen ausgewertet werden würden, selbst wenn man dann zu der Aussage kommt, dass eine etwas schwächere Evidenz vorliegt, aber zumindest fände ich es hilfreich, das dann auch auszuwerten. Wir haben 50 Prozent gesagt. Wir haben auch keine Evidenz dafür, warum das so ist. Wenn wir akute Leukämiestudien machen, dann bekommen wir 70 Prozent hin. Bei solchen Leuten sind wir schon sehr dankbar und halten es für hoch valide, auch insgesamt angesichts der Strategien wie zum Beispiel Transplantationen, die Patienten sehr belasten.

Zur Frage der Altersgrenze. Wir gehen heute nicht mehr nach Alter, und im Grunde genommen haben Sie es ja auch so vorgegeben. Sie haben jetzt hier vorgegeben: Sind die Patienten für eine aggressive Therapie geeignet oder nicht? – Dann wissen wir ja bezüglich der jeweiligen Altersgruppe, dass es 64-Jährige gibt, die wir nicht mit Chemotherapie behandeln sollten, dass dafür aber 85-Jährige, die gerade aus der Schweiz von einer Bergwanderung kommen, nicht verstehen, dass wir darüber diskutieren, warum wir sie nicht behandeln. Also, das Alter ist dem Allgemeinzustand nachgeordnet, und deswegen finden wir das schwierig.

Was ich zur Subgruppenbildung in diesem Fall konkret sagen wollte – das geht an das IQWiG –: Bisphosphonat-Therapie hatten Sie als relevantes Kriterium ausgerechnet. Patienten, die Bisphosphonat-Therapie bekommen – in Deutschland muss man heute erwähnen: oder Denosumab –, sprechen potenziell besser an. In Deutschland ist das der Therapiestandard. Auch das haben wir in die Leitlinien hineingeschrieben, sodass wir die Rate von 59 Prozent gleichzeitig mit Bisphosphonat-behandelten Patienten als zu niedrig für eine deutsche Population ansehen, haben das aber nicht flächendeckend durch ein Register mit Daten belegt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler, Sie stehen ohnehin auf der Liste.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gerne einige Anmerkungen zu dem ganzen Komplex Lebensqualität machen. Sie hatten zunächst in Ihrem Statement darauf hingewiesen, dass Sie bezüglich der Lebensqualität Vorteile für die Patienten auf Basis verschiedener Parameter sehen, und haben dann die Zeit bis zum skelettalen Ereignis bzw. das Profil an unerwünschten Ereignissen angesprochen. Das ist ja nur ein indirektes Maß; das sind Parameter, die potenziell auf Lebensqualität wirken. Deshalb ist es nach wie vor aus unserer Sicht notwendig, dass wir nicht einfach nur postulieren, dass zum Beispiel ein geändertes Profil an Nebenwirkungen einen Einfluss auf die Lebensqualität hat, sondern dass Lebensqualität gemessen und beschrieben wird. Ansonsten würden Sie unerwünschte Ereignisse bzw. die Zeit bis zum

skelettalen Ereignis als Surrogat für Lebensqualität einsetzen und müssten das validieren. Dieses Postulat empfinden wir also als schwierig, zumal sich in diesen Studien Lebensqualität auch durchaus direkt messen lässt. Sie haben das mit dem FACT-Fragebogen versucht.

Der zweite Punkt, den Sie angesprochen haben, ist, dass Sie zu Woche 16 hohe Rücklaufquoten haben, später in der Studie nicht mehr. Dazu ist zu sagen, dass Sie in Ihrem Studienprotokoll keinerlei Planung für die Auswertung der Lebensqualität vorgenommen haben. Sie haben nicht präspezifiziert, dass Sie diesen Endpunkt an Woche 16 oder an Woche 14 bzw. 24 anschauen wollen. Insofern ist hier ein selektives Ergebnis aus dem ganzen Spektrum verfügbarer Daten so wenig valide.

Dann möchte ich zu den Rücklaufquoten kommen. Ich glaube, hier besteht ein ganz grundsätzliches Missverständnis. Unsere Anforderung ist nicht 80 Prozent, sondern 70 Prozent, Herr Wörmann, basierend auf der Literatur, die auch Sie zitiert haben. Wir wünschen uns nicht 70 Prozent Rücklaufquote zu jedem Zeitpunkt, sondern wir wünschen uns 70 Prozent der Patienten in der Auswertung, und genau so haben wir das auch in unserer Dossierbewertung formuliert. Das bedeutet, dass man, wenn niedrigere Rücklaufquoten da sind, Ersetzungsverfahren anwenden muss. Das ist ein Standard in biometrischen Auswertungen. Für fehlende Werte von Patienten muss ich Ersetzungsstrategien anwenden. Das betrifft nicht nur die Lebensqualität, sondern jeden anderen Endpunkt. Und genau das ist es, was wir uns wünschen. Wir wünschen uns, dass für die Patienten, für die keine Bögen mehr vorliegen, adäquate Ersetzungsstrategien eingesetzt werden, und da gibt es eine ganze Reihe von Möglichkeiten, die dann zu bewerten sind und die in verschiedenen Konstellationen akzeptabel sind oder auch nicht. Da würde ich hier einfach gerne dieses grundsätzliche Missverständnis einmal aufheben. Es geht nicht darum, dass alle Patienten bis zur letzten Visite den Fragebogen ausgefüllt haben, sondern darum, dass alle Patienten in die Auswertung eingehen. Ich denke, das ist eine Forderung, die man unbedingt so stellen sollte.

Herr Wörmann, Sie haben darauf Bezug genommen, dass es sich hier um eine große Studie handelt und dass wir dann auch trotz geringerer Rücklaufquoten viele Fragebögen haben. Es geht nicht um die absolute Zahl der Fragebögen, sondern es geht um die Frage: Ist aufgrund der Tatsache, dass ich nicht alle Patienten in der Auswertung habe, mein Ergebnis verfälscht? – Das kann ich nicht beurteilen, wenn ich die Daten der Patienten, die rausgefallen sind, nicht habe. Deshalb bin ich darauf angewiesen, adäquate Ersetzungsstrategien durchzuführen, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Ich glaube, wir sind uns alle einig, dass uns nicht mit Pseudo-Ergebnissen geholfen ist, mit Artefakten, die sich als nicht valide erweisen; denn wir tun dem Patienten keinen Gefallen, wenn wir falsche Schlussfolgerungen ziehen.

Noch einmal ganz klar gesagt: Es geht um Patienten in der Auswertung, nicht ausschließlich um Fragebögen, die ausgefüllt werden. Sie selbst haben dazu Literatur vorgelegt, und zwar in dem Kontext von Rücklaufquoten. Wenn man sich nun in dieser Literatur anschaut, welche Rücklaufquoten tatsächlich in Phase-III-Onkologiestudien erreicht wurden, findet man, dass es, glaube ich, 93 bis 77 Prozent beim NIH in den USA sind. Diese Publikation beschreibt auch ganz explizit, welche Maßnahmen man ergreifen muss, um diese hohen Rücklaufquoten zu erreichen. Natürlich bezieht sich das nur auf die Patienten, die noch in der Studie sind, und nicht auf verstorbene Patienten. Aber auch wir stellen natürlich nicht die Anforderung, Lebensqualitätsfragebögen von verstorbenen Patienten zu bekommen. Wir verlangen lediglich adäquate Auswertungsstrategien. Das vielleicht grundsätzlich zur Klarstellung dieser Forderung.

Noch ganz kurz zu den Altersgrenzen; darüber haben wir, Herr Wörmann, ja schon wiederholt diskutiert. Es gibt im Gesetz die Anforderung, altersspezifische Besonderheiten zu betrachten. Es lagen leider keine anderen Daten vor als dieser Cut-off bei 65-Jahren. Es gab auch keine Daten – ich sage einmal – zu dem biologischen Alter, was Sie ja häufig auch schon hier angeführt haben und was sicherlich sinnvoll ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Das wurde bereits gefragt, Altersgruppen und Bisphosphonate.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, das hat sich erledigt. – Herr Tamoschus und dann Herr Dintsios.

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Noch einmal ganz kurz zu dem Punkt. Ich glaube, es war von Frau Dr. Münz-Wollny kein Postulat für die Lebensqualität, als sie die skelettbezogenen Events angesprochen hat. Das war einfach eine Darstellung des konsistenten Gesamtbildes, das sich hier ergibt. Das wollte ich nur noch einmal festhalten.

Herr Dr. Schwenke möchte gerne noch einmal auf die Lebensqualität Bezug nehmen. Ich würde übergeben. Ist das okay?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Vielleicht erst einmal ganz kurz zu dem Punkt Altersgrenzen. Die Altersgrenzen sind häufig in den Zulassungsverfahren so gewählt, dass man über und unter 65-Jährige betrachtet. Das ist historisch bedingt, historisch gewachsen, nehme ich einmal an, zumindest ist das ein Cut-off, der üblicherweise benutzt wird und den wir dann hier eben auch als übliche Altersgrenze benutzt haben.

Zur Lebensqualität. Uns ist auch klar: Diese Studie liegt schon ein Weilchen zurück. Damals wurde – man muss es so sagen – nicht ganz so viel Wert auf die Lebensqualität gelegt. Mittlerweile hat sich das geändert. Es ist so, dass wir hier in der Studie zwei validierte Fragebögen zur Lebensqualität haben und auch zumindest zu Woche 16 relativ gute Rücklaufquoten für die Radium-223-Gruppe. Es ist auch so, dass wir sehen, dass alles, wenn man es zusammen betrachtet, wenn man sich das Gesamtbild anschaut, also die Nebenwirkungen, zum Beispiel Knochenschmerzen, dazu die Zeit bis zum skelettalen Event, dazu die anderen Morbiditätsendpunkte, in die gleiche Richtung geht. Das soll heißen, dass sich überall konsistent der Vorteil von Xofigo<sup>®</sup> zeigt, dass man eben, selbst wenn man eine eingeschränkte Analyse bei der Lebensqualität hat, davon ausgehen kann, dass die Ergebnisse schon sehr konsistent bzw. verlässlich sind, weil auch andere Endpunkte, die zum Teil natürlich Surrogate für Lebensqualität sind, in die gleiche Richtung zeigen. Wir gehen also schon davon aus, dass die Lebensqualität adäquat abgedeckt ist, einfach durch die Analyse, so wie wir sie haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, anknüpfend daran? – Ja, dann bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe an Sie, Herr Dr. Schwenke, als Statistiker eine Rückfrage. Jetzt noch einmal konkret: Sie hatten ja, soweit ich richtig mitgeschrieben habe, zum ersten Zeitpunkt, der wohl nicht geplant war – vielleicht könnten Sie dazu kurz etwas sagen –,



Rücklaufquoten von deutlich über 70 Prozent. Mich würde also auch noch einmal interessieren, wie das aussah. Damit wäre es eigentlich mit einer Ersetzungsstrategie welcher Art auch immer – da kenne ich mich nicht aus; wahrscheinlich ist das bei der Lebensqualität hoch komplex – theoretisch möglich gewesen. Last Observation Carried Forward ist wahrscheinlich nicht so angesagt, nehme ich an. Könnten Sie noch etwas dazu sagen, ob das zu dem Zeitpunkt einfach nicht üblich war? Sie haben ja gesagt, das war noch nicht so relevant. Oder war es aus irgendwelchen Gründen nicht möglich? Einfach, damit wir besser verstehen, wie da die Entscheidungen gefallen sind.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Vielen Dank. – Die Rücklaufquoten lagen zu Woche 16 – das haben Sie ja schon gesagt – bei 80 bis 70 Prozent. Diese Patienten sind dann auch in die Analyse eingegangen; das heißt, Werte, die zu Baseline und zu Woche 16 da waren, sind natürlich in die Analyse eingegangen. Zu Baseline haben insgesamt knapp 93 Prozent in beiden Gruppen den Fragebogen ausgefüllt. Für die kann man dann auch den Change von Baseline berechnen.

Last Observation Carried Forward ist manchmal gut, manchmal konservativ; das heißt, man überschätzt den Effekt nicht, manchmal führt das aber auch genau zum Gegenteil. Man muss sehr genau überlegen, welche Methodik man verwendet, um diese Daten zu ersetzen. Das Ersetzen von Daten führt immer zu Unsicherheit; keine Frage. Deswegen haben wir die Daten analysiert, so wie sie eben vorlagen, und haben da nicht ersetzt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Weitestgehend ja. Ich habe zumindest mehr Klarheit, dass Sie es nicht gemacht haben wegen der Unsicherheit, wie Sie sagen. – Okay.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich als nächstes Herrn Dintsios, dann Herrn Tamoschus und Herrn Nell.

**Herrn Dr. Dintsios (vfa):** Ich gehe auch auf die Lebensqualität ein: zwei Instrumente eingesetzt, das eine Instrument wieder abgeschossen mit dieser lapidaren Erklärung, Nutzwerte bildeten keine Nutzenparameter ab. Ich glaube, das IQWiG meint hier im Rahmen des EQ-5D den Tarif, der dahintersteht, aber man muss natürlich auch die Kryptografie des IQWiG irgendwie erkennen können. Denn Nutzwerte an sich bilden Nutzenparameter ab. Das IQWiG ist auf dem einen Auge ein bisschen blind, und diese Bemerkung geht vor allem in Richtung der institutionalisierten Patientenvertreter. In § 35a – korrigieren Sie mich, ich bin kein Rechtswissenschaftler – steht drin: auf Basis der Methoden der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie. Das heißt, damit sind auch evidenzbasierte Lebensqualitätserhebungsmethoden direkt genannt.

Ich habe schon letztes Mal gefragt und wiederhole die Frage noch einmal: Was macht das IQWiG, wenn irgendwann einmal ein Time-Trade-Off oder ein Standard-Gamble-Verfahren angewendet wird, das keinen intermittierenden Tarif enthält wie beim EQ-5D? Ist dann der Time-Trade-Off- und Standard-Gamble-Nutzwert kein Nutzenparameter mehr? Interessant nur: Das Ganze kommt aus der Erwartungsnutzentheorie; das heißt, selbst die ökonomische Theorie, die dahintersteht, bezieht sich explizit auf den Nutzen. Deswegen noch einmal: Wieso kann ein Nutzwert kein Nutzenparameter sein? Das erschließt sich mir nicht. Ich verweise auf die eigene Methode des IQWiG. Das IQWiG hat ja eine Methodik zur Kosten-

Nutzen-Bewertung und bezieht sich da explizit auch auf die Lebensqualität. Negiert wird die klassische Anwendung über mehrere Indikationsgebiete hinweg. Es akzeptiert aber EQ-5D-Ergebnisse in der spezifischen untersuchten Indikation. Das IQWiG ist mit dieser Feststellung, die es in seiner Bewertung macht, inkongruent zu Teilen seiner eigenen Methode.

Der zweite Punkt betrifft Imputationsmethoden. Imputation nicht im Sinne von Ersetzungsverfahren, sondern Imputation im Sinne von: Verfahren fehlen, und ich brauche Werte. Es geht nicht um Werte, die ich sozusagen für einen anderen Cut-off oder für einen anderen Follow-up ersetze. Auch da hält man sich relativ zurück, denn es gibt unterschiedliche: Hier kann man linear modellieren, hier kann man alles Mögliche machen, also völlig divergent einige dieser Daten. Nur wer garantiert denn den Herstellern, hätten sie diesen Weg genommen, dass das IQWiG die Imputationsmethoden akzeptiert hätte? Das IQWiG hat in einer Bewertung der monoklonalen Antikörper zur rheumatoiden Arthritis extremst Kritik an den entsprechenden Imputationsverfahren geübt, und dabei waren das sehr elaborierte Verfahren. Das heißt, es ist ein bisschen fadenscheinig, zu sagen: „Ersetzt doch mit entsprechenden Imputationsverfahren“, wenn man aus der Methodenangabe des IQWiG nicht einmal genau weiß, welche Methoden für Lebensqualität vom IQWiG potenziell akzeptiert werden. So ergebnisoffen kann die pharmazeutische Industrie nicht in die Planung ihrer Studien hineingehen.

Letzter Punkt und abschließend: Ja, spezifiziert waren die Lebensqualitätsauswertungen vielleicht nicht. Das heißt aber nicht, dass die Evidenz einfach zu verwerfen ist. Es gibt einen Grundsatz der evidenzbasierten Medizin – wir folgen ja angeblich den internationalen Methoden der evidenzbasierten Medizin –, der da lautet: Man verwertet die bestverfügbare Evidenz. Er lautet nicht: Man wirft sie weg. – Man kann sie kritisch diskutieren, man kann sie abwerten in ihrer Belastbarkeit, in ihrer Robustheit, in ihrer Validität von mir aus, in ihrer Änderungssensitivität als Instrument, in ihrer Reabilität usw. Das bedeutet aber nicht: Ich ignoriere das; ich schaue mir das überhaupt nicht an. – Erst schaut man sich das an, und hinterher kann man die Kritik äußern und sagen, das eignet sich aber nicht. Wenn man vorher die Kriterien so scharf stellt – 70 und 80 Prozent –, kann man natürlich sehr selektieren.

Zur Angabe von Frau Wieseler, 93 bis 77 Prozent in den USA: Die Studienteilnehmer in den USA waren vielleicht andere; die Indikationsgebiete in der Onkologie sind auch nicht so homogen. Wir haben vorhin von Herrn Wörmann gehört: Es gibt Indikationsgebiete in der Onkologie, wo die Response, also die Rücklaufquote, sehr gut ist. Aber es gibt andere im palliativen Bereich bei sehr fortgeschrittener Linie, wo die entsprechenden Rücklaufquoten extrem niedrig sind. Ich bin es leid, das zu wiederholen – ich war selber einmal in der Medizinischen Hochschule Hannover involviert bei solchen Projekten –: Es gibt auch Ethikkommissionen, die sagen, wenn es um palliative Settings geht: Lasst die Leute in Ruhe! – Das gibt es auch, und das sollte man hier nicht so unterschlagen. Das geht wiederum auch zurück an die Patientenvertreter.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dintsios. – Frau Wieseler möchte unmittelbar dazu Stellung nehmen.

Ich möchte nur der guten Ordnung halber darauf hinweisen, dass das IQWiG nichts „abgeschossen“ hat. Wir sollten den militaristischen Sprachgebrauch hier in Grenzen halten, weil wir ja den Zusatznutzen für Patienten aller Art generieren wollen und nicht Alternativplanungen zur Verschärfung des Ukraine-Konfliktes anstellen. Im Übrigen nehme ich für uns in Anspruch, dass wir hier nicht nur „angeblich“ den Standards der evidenzbasierten Medizin zu folgen bemüht sind, sondern dass wir versuchen, das tatsächlich zu tun. Das nur, weil das so

kleine Wertungen sind, die ich nur ungerne einfach so im Protokoll stehen lasse. – Frau Wieseler, bitte schön.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für die Klarstellung, Herr Hecken. Genau das tun wir nämlich: Wir schauen es uns erst an und entscheiden dann, ob wir auf Basis dieser Daten Aussagen machen können oder nicht. Das haben wir auch hier getan.

Ich möchte noch einmal auf die Ersetzungsstrategien zurückkommen und auf die allgemeine Klage, dass unklar ist, was wir akzeptieren und was nicht. Herr Schwenke hat ganz richtig darauf hingewiesen: Es ist sehr schwierig, sich für die adäquate Ersetzungsstrategie zu entscheiden. Man muss dann im Einzelfall bewerten, in der Konstellation der Daten, welche Verfahren adäquat sind und welche überhaupt möglich sind. Deshalb können wir nicht in unser Methodenpapier schreiben: Für Lebensqualitätsdaten immer ein Last Observation Carried Forward, damit können wir umgehen. – Das ist komplexer; da gebe ich Herrn Schwenke vollkommen recht. Wir haben in diesem Fall sogar selbst den Versuch einer Ersetzung vorgenommen. Wir haben verschiedene Szenarien gerechnet. Das Ergebnis dieser Beschäftigung mit den Daten war dann eben, dass die Ergebnisse dieser Ersetzungsstrategien nicht hinreichend robust waren, sodass wir daraus einen Zusatznutzen hätten ableiten können. Also das einfach noch einmal als Hinweis darauf, dass wir uns natürlich, wie in allen anderen Dossierbewertungen auch, ernsthaft mit dieser Frage auseinandergesetzt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Tamoschus, bitte schön.

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Sofern man uns wieder die Möglichkeit geben würde, hier noch Daten nachzureichen, würden wir dies natürlich gerne wieder in Anspruch nehmen. Wir haben uns in den letzten Wochen und werden uns auch in den nächsten Wochen mit unseren Kollegen global und unseren Statistikern sicherlich noch diesem Thema widmen. Sofern man uns hier die Möglichkeit gewährt, dazu noch einmal Stellung zu nehmen, darauf noch einmal einzugehen, nehmen wir das gerne in Anspruch. Vielleicht könnten Sie dazu gleich noch etwas sagen.

Ich möchte gerne noch, wenn es möglich ist, an Herrn Dr. Scheuring weitergeben; er möchte auch noch etwas zu diesem Thema sagen. – Danke.

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Ich möchte auf Frau Wieseler zurückkommen. Zunächst sprachen Sie an, dass im Protokoll die Lebensqualitätsendpunkte nicht präspezifiziert worden seien. Das ist nicht der Fall. Da war präspezifiziert der FACT-P-Gesamtscore zu den Endpunkten Woche 16, Woche 24 insgesamt zusammengefasst, und auch EQ-5D-Gesamtscore und VAS-Gesamtscore sollten ausgewertet werden als primärer Endpunkt sozusagen innerhalb der Lebensqualitätsendpunkte.

Der andere Punkt, den ich noch ansprechen wollte. Sie hatten zitiert, dass das NIH Rücklaufquoten zwischen – ich habe es, glaube ich, richtig verstanden – 73 bis 97 Prozent angebe. Dazu muss man sagen, dass es sich hier um eine Phase-III-Studie handelt, die weltweit durchgeführt wurde, in vielen Ländern, teilweise in Schwellenländern und sogar Entwicklungsländern, und dass da natürlich ein ganz anderer Standard anzusetzen ist als bei einer NIH-Studie, die vielleicht nur in den USA läuft oder sogar nur monozentrisch im NIH selbst. Wir haben einmal in der Literatur gesehen, dass wir eigentlich ganz gut liegen mit den initialen Rücklaufquoten von über 80 Prozent bzw. über 70 Prozent, also in der Größenordnung 83 Prozent bzw. 73 Prozent bei den ersten zeitlichen Punkten.

Ich bin da auch ganz bei Professor Wörmann, der fordert, dass man die Evidenz, die da ist, wirklich berücksichtigen sollte und nicht nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip ausklammern, ausblenden sollte über einen bestimmten – sagen wir einmal – arbiträren Stellenwert und dass man dann auf dem Niveau, das existiert, die Daten mit einer gewissen Vorsicht schon zulassen und auch berücksichtigen sollte. Man sollte nicht so tun, als wenn da gar keine Daten wären. Im Vergleich zu vielen anderen Phase-III-Studien in der Onkologie, bei denen in der Vergangenheit überhaupt keine Lebensqualitätsdaten vorgestellt wurden, ist es nämlich schon ein Riesenerfolg, dass wir so weit gekommen sind, diese Daten vorlegen zu können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Direkt dazu Frau Wieseler, dann Herr Nell.

**Frau Dr. Wieseler:** Also noch einmal: Wir haben die Daten nicht ignoriert. Vielmehr haben wir sogar selbst Szenarien gerechnet, um die fehlenden Daten zu ersetzen. Das Ergebnis können Sie in unserer Dossierbewertung nachlesen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Nell, Frau Nahnauer.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe jetzt Fragen, die einen anderen Bereich betreffen. Ist die Diskussion so weit abgeschlossen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nein, sie ist noch nicht abgeschlossen. Herr Schaaber hat noch eine Frage.

Bezogen auf die Frage zum Nachreichen: Wenn Sie etwas parat haben, dann können Sie uns heute oder morgen selbstverständlich noch etwas schicken. Aber bevor Sie jetzt noch mit großen Auswertungen beginnen, global, galaktisch mit irgendwelchen Kollegen: Wir müssen innerhalb kürzester Zeit entscheiden. Das heißt, das, was da ist, was Sie heute hier hätten vortragen können, das sehen wir uns an, so wie wir es auch in der Vergangenheit immer getan haben. Aber wir können dadurch keine Verzögerungen innerhalb des knappen Zeitkorsetts in Kauf nehmen. Nur, damit die Frage beantwortet ist und nicht so global galaktisch im Raum schwebt. – Herr Schaaber, bitte schön.

**Herr Schaaber:** Ich habe noch eine Nachfrage zu der Äußerung von Herrn Scheuring. Es hat mich ein bisschen irritiert, als Sie gesagt haben, man könne, was den Rücklauf der Fragebögen angeht, an solch eine multizentrische Studie keine so hohen Anforderungen stellen und besonders nicht an die Daten aus Entwicklungsländern. Ich frage mich, ob das für die übrigen Daten der Studie nicht genauso gilt und wie es dann mit der Vertrauenswürdigkeit der ganzen Studie aussieht.

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Ich habe nicht gesagt, dass die Daten, die da sind, nicht vertrauenswürdig sind, weil sie teilweise aus Entwicklungsländern kommen. Ich habe nur gesagt, dass bei einer multizentrischen, multinationalen Studie wie dieser Phase-III-Studie mit 921 Patienten in ungefähr 30 Ländern und mit über 125 Zentren natürlich die Möglichkeiten, die Rücklaufquote noch weiter zu steigern, geringer sind als in einer monozentrischen Studie oder in einer, sagen wir mal, oligozentrischen Studie in einem Land, wo alles viel einheitlicher abläuft. Aber die Daten an sich, die wir vorlegen, sind natürlich absolut vertrauenswürdig. Daran gibt es keinen Zweifel.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das war der Versuch aufzuputzen; so würde ich das sagen. – Herr Schaaber, ist die Frage hinreichend beantwortet?

**Herr Schaaber:** Ich verstehe den Unterschied ehrlich gesagt nicht, –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich auch nicht.

**Herr Schaaber:** – warum man die Fragebögen für die Patientendaten nicht so zuverlässig zurückbekommen kann, alle anderen klinischen Daten aber schon. Der Unterschied erschließt sich mir erst einmal nicht.

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Ich hatte Ihre Frage eben vielleicht ein bisschen in die falsche Richtung verstanden. Es ist natürlich ein Unterschied, ob man Fragebögen von Patienten einfordert oder einfach Case Report Forms, beantwortet von Studienärzten. Das ist ja sozusagen noch ein weiterer indirekter Schritt: Der Studienarzt muss das dem Patienten vermitteln; der Patient muss dann auch bereit sein, diesen Fragebogen zusätzlich zu seiner ganzen anderen Last, die er mit seiner Erkrankung herumschleppt – Arztbesuche, Leiden, Knochenschmerzen; teilweise sind die Prostatakarzinom-Patienten sehr immobil wegen ihrer Knochenschmerzen –, zu beantworten. Die Patienten haben natürlich, wo sie schon mit dem alltäglichen Leben an sich Mühe haben, anderes im Kopf, als noch diesen Lebensqualitätsfragebogen zu beantworten. Vom Studienarzt, vom Studienzentrum, also von einer professionellen Organisation, Daten zurückzubekommen ist etwas anderes und ist leichter, als von den Patienten selbst noch einmal indirekt über den Studienarzt direkte Daten zu bekommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Jetzt haben Sie Anlass für freudig erregte Diskussionen gegeben. Direkt zu der Frage, ob Lebensqualitätsdaten, die in Schwellenländern gewonnen werden, nicht belastbar sind, während andere Dinge genauso belastbar sind wie alles andere, Herr Wörmann und Herr Dintsios. Dann sollten wir das aber abschließen, weil wir dann in den Bereich der Moralthologie abgleiten und die Belastbarkeit von Studiendaten, die außerhalb des, sage ich mal, europäischen und des amerikanischen Kontextes gewonnen werden, insgesamt möglicherweise infrage stellen. – Herr Wörmann, Herr Dintsios, und dann gehen wir weiter.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Aber das wäre ganz wunderbar. Dann könnte man eine Subgruppe für Migranten bilden, um zu gucken, welche Gruppe gemeint war. – Nein, ernsthaft: Von meiner Seite aus glaube ich, wir haben ein Ringen – das geht uns gemeinsam so –, hier gerade bei diesen älteren Patienten die Lebensqualität vernünftig zu erfassen. Ohne jemanden zu beleidigen: Die Studie ist in diesem Zusammenhang nicht perfekt, und ich glaube nicht, dass das jemand bezweifeln würde; denn zu den Zeitpunkten, als sie konzipiert und angefangen wurde, hat man darauf nicht die Prioritäten gesetzt, wie wir sie heute darauf setzen. Das sehen Sie bei den neueren Studien, zuletzt bei Afatinib – auch bei der Studie, um die es heute Vormittag ging, gab es schon höhere Zahlen –: Da kommen wir auf ganz hohe Zahlen. Diese Studie ist relativ alt, damals hat man das nicht so bewertet, wie wir es heute erwarten würden. Das kann man jetzt nicht schöner reden. Wir diskutieren da jetzt über eine Zone, wo wir denken, da sind schon Daten, Sie aber sagen, das reicht gerade noch nicht aus. Da können wir noch sehr lange diskutieren. Aber aus welchem Land die kommen, ist vielleicht nicht die höchste Priorität.

Von uns aus: Ja, das hat eine Wirksamkeit. Ob man jetzt die Daten schon so erfasst, dass sie valide sind, sodass man, wie wir meinen, damit schon einen Wert der Wirksamkeit herausbekommen könnte, kann man jetzt in der Diskussion wahrscheinlich nicht besser klären. Ich glaube, das ist jetzt so.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das würde ich ähnlich sehen. – Herr Dintsios, bitte schön.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich mache es auch sehr kurz. Ich würde ja wahrscheinlich dieser Subpopulationsgruppe der Migranten selber angehören. Aber wahrscheinlich würde ich auch den Lebensqualitätsbogen zurückschicken; das hoffe ich doch.

Zu Herrn Schaaber und der Frage, worin der Unterschied besteht. Es geht nicht darum, ob das, was ausgefüllt wird, richtig ist oder nicht, um die Qualität. Es geht darum, dass es in einigen Schwellenländern, Entwicklungsländern, auch Dritte-Welt-Ländern eine gewisse Rate an Analphabetismus gibt. Wenn der Arzt intermittiert und die Lebensqualitätsbögen im Sinne eines Interviews erhoben werden, hat das eine ganz andere Wertigkeit, dann sind die Ergebnisse verzerrt. Sie müssen bedenken: Sie reichen die Bögen aus oder schicken sie per Post. Versuchen Sie das einmal in Indien. Es gibt dort Patienten, die genügend Geld haben und sich eine solche Therapie leisten können, die aber trotzdem Analphabeten sind und extreme Probleme mit den entsprechenden Instrumenten haben.

Dann gibt es ein Problem bezüglich der Interkulturalität und der Rückübersetzung. Ich würde dafür plädieren, bei solchen Studien sehr, sehr vorsichtig zu sein, was man wie versucht zu interpretieren. Es gibt durchaus inhärente Gründe, wieso das so schwierig in diesen Ländern ist.

Ich schließe ab – ich schieße nicht ab; ich bin auch kein Ukrainer, nur die Glaubensgemeinschaft ist die gleiche –: Ich hatte eine Frage gestellt, die nicht beantwortet wurde. Und da ich heute hartnäckig bin, frage ich: Was macht das IQWiG? Ich kann es auch langsam, wenn es nicht verständlich geworden ist – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nein, Sie brauchen es nicht.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Nein, ich will es aber, Herr Hecken. Geben Sie mir die Möglichkeit!

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie brauchen es nicht langsam zu wiederholen.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich habe keine Antwort bekommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ihre Frage ist verstanden worden.

(Herr Dr. Dintsios (vfa): Aber nicht beantwortet!)

Ihre Frage ist protokolliert. Sie sind nicht hier, um uns Fragen zu stellen, sondern wir beantworten Fragen, wenn wir es für tunlich halten,

(Herr Dr. Dintsios (vfa): Ja, das methodische Vorgehen!)

damit der Ablauf einer solchen Anhörung klar ist. Wir hatten das beim letzten Mal schon diskutiert. Ich habe weder Lust noch Veranlassung, mich hier ähnlich der Heiligen Inquisition Ihren Fragen zu stellen. Wir diskutieren Dinge, die wir aus unserer Sicht für zielführend halten. Wir beantworten die Fragestellungen. Wenn wir das hier nicht für zielführend halten, mit

Ihnen in eine methodische Grundsatzdiskussion einzutreten, dann müssen Sie das schlicht und ergreifend zur Kenntnis nehmen. – Aber Sie haben das Wort. Bitte schön, Herr Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Danke. – Die Frage ist ja methodisch. Das hat ja nichts mit Inquisition zu tun. Die Konstellation kann es ja geben; das ist ja das Problem. Als Verbandsvertreter muss ich doch auch antizipativ die Möglichkeit haben, auf diese Konstellation hinzuarbeiten. Das ist die Motivation, Herr Hecken, und keine andere. Es geht ja nicht darum, hier jemanden zu ärgern.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie haben das ja getan, und es ist protokolliert. Sie können Ihre Rückschlüsse daraus ziehen, dass das weder heute noch beim letzten Mal beantwortet worden ist. Dann sagen Sie das beim nächsten Mal wieder; dann diskutieren wir wieder zehn Minuten darüber; dann werden wir wieder laut. Das können wir ja beliebig so fortführen. Mir geht es nur darum: Wir sitzen hier nicht, um Ihre Fragen zu beantworten, sondern wir sitzen hier, um Ihnen Fragen zu stellen. Das ist eine grundsätzliche systematische Frage. Darauf lege ich sehr großen Wert, und das hatte ich Ihnen beim letzten Mal auch schon gesagt, in aller Freundschaft, in aller Ruhe, in aller Gelassenheit, weil uns solche unbotmäßigen Erregungen nicht weiterführen.

Wir haben jetzt eine Rednerliste. Herr Nell, Frau Nahnauer und dann Herr Tamoschus. – Bitte schön, Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe noch Fragen, die sicherlich ein bisschen leichter zu beantworten sind, und zwar zum einen zur ALSYMPCA-Studie und dann zur Schmerztherapie.

Wenn ich zur ALSYMPCA-Studie in den EPAR schaue, dann habe ich hinsichtlich der Ausschlusskriterien ein Problem bei der Abgrenzung mit der Docetaxel-Population. Das ist mir nicht ganz klar. Da finde ich zu Ausschlusskriterien den Passus:

Eligible for first course of Docetaxel ... patients who are fit enough, willing and where docetaxel is available.

Das sind meines Erachtens jetzt nicht unbedingt harte medizinische Kriterien für eine Abgrenzung. Die Patienten sind – in Anführungsstrichen – ja auch eher fit und eher jung. Ich habe mir also die Frage gestellt: Passt das hier eigentlich mit der zVT zusammen? Wenn Sie vielleicht zu dieser Abgrenzung noch etwas sagen könnten.

Dann bin ich beim Weiterlesen der Kriterien auch über das Ausschlusskriterium „maligne Lymphadenopathie“ gestolpert. Das sagt mir jetzt nichts. Wie ist das einzuordnen? Wie viele Patienten betrifft das so im medizinischen Alltag?

Der letzte Punkt zu der Studie. Sie hatten bei den Einschlusskriterien angegeben, dass die Testosteronspiegel  $\leq 50$  ng/dl sein sollen. Aber dann gibt es in der Radium-Gruppe praktisch eine Nichteinhaltung dieser Vorgabe: 12,6 Prozent, in der Placebo-Gruppe 2,6 Prozent – so im EPAR. Da frage ich mich: Wie kam es dazu? Vielleicht könnten Sie das kurz skizzieren. Dann komme ich zur Schmerztherapie.

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Ich versuche einmal, Ihre Fragen der Reihe nach zu beantworten. Die ALSYMPCA-Einschlusskriterien waren natürlich weit gefasst und ließen Patienten, die eine Docetaxel-Vortherapie hatten, zu. Das waren in dem Fall im Studienkollektiv 57 Prozent der Patienten. Also diese waren per se schon einmal nicht Docetaxel-geeignet, also für die Best-Supportive-Care-Gruppe sozusagen prädestiniert. Dann gab es natürlich

weitere Kriterien, die definierten, dass Docetaxel für diese Patienten nicht infrage kam: weil Kontraindikationen vorlagen, weil es die Patienten selbst ablehnten, weil der Arzt dem Patienten eine Therapie mit Docetaxel vom Allgemeinzustand her, von der allgemeinen Verträglichkeit her nicht mehr zutraute und natürlich auch wegen der anderen Kriterien, die Sie nannten. Aber im Wesentlichen spielte im Studienkollektiv in dieser Subgruppe die Rolle, dass die Patienten so eingeschätzt wurden oder auch sich selbst so einschätzten, dass sie Docetaxel nicht mehr vertragen würden.

Als nächsten Punkt hatten Sie die Lymphadenopathie angesprochen. Eine Lymphadenopathie war einschlusstmäßig zugelassen, wenn die pelvinen Lymphknoten im kürzeren Durchmesser nicht größer als 3 cm waren. Prognostisch spielte das natürlich keine Rolle, weil die Knochenmetastasierung eindeutig führend und prognostisch entscheidend war. Wie wir in den Daten ja auch sehen: Die Patienten haben sogar beim Gesamtüberleben erheblich von der Radium-Therapie profitiert. Das heißt, diese kleine Lymphadenopathie kann keine Rolle gespielt haben, jedenfalls nicht, was das Gesamtüberleben anbelangt, weil sonst nicht diese Daten für Radium herausgekommen wären, das ja in den Knochenmetastasen wirkt.

Dann hatten Sie noch zur Suppression des Testosteronspiegels gefragt. Da müssten Sie Ihre Frage bitte noch einmal wiederholen, weil ich nicht so richtig verstanden habe, wie Sie das gemeint haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich bin beim Lesen im EPAR darüber gestolpert, dass die Vorgabe war: Testosteronspiegel  $\leq 50$  ng/dl. Und dann heißt es im Text weiter: Die häufigste Nichteinhaltung war halt die Nichteinhaltung dieses Kriteriums, und zwar in der Radium-Gruppe mit 12,6 Prozent und in der Placebo-Gruppe mit 2,6 Prozent. Da frage ich mich: Was ist der Hintergrund? Wie kann das sein?

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Kastrationsresistent bedeutet ja, dass trotz anhaltender Hormonsuppression, Testosteronsuppression der PSA-Wert zum Beispiel weiter ansteigt und die Patienten klinisch oder bildgebend progredient sind, dass da auch noch Absetzversuche, Auslassversuche der Antiandrogene stattgefunden haben, der Patient aber trotzdem weiter progredient ist. Jetzt muss man natürlich unterscheiden, was in der Baseline an Testosteronwerten dokumentiert ist und ob die Patienten – – Die Patienten sind ja schon vorher von den Ärzten begleitet worden und als kastrationsresistent eingestuft worden. Insofern kann man annehmen, dass sie schon kastrationsresistent waren, nur dass es vielleicht bei diesen wenigen Prozenten an der Dokumentation haperte. Das ist nachzuweisen zum Zeitpunkt genau zur Baseline-Aufnahme in die Studie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Nell, bitte.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe noch ein paar Fragen zur Schmerztherapie. Die würde ich dann gleich im Anschluss stellen. Oder hat Frau Müller eine Nachfrage?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, Frau Müller hat eine Nachfrage dazu.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ganz kurz. – Sie würden das, was eben angesprochen wurde, praktisch für eine zufällige Imbalance halten? Habe ich das richtig verstanden?



**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Ja.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Trotz Randomisierung gleich auf die beiden Arme verteilt?

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Ja. Die anderen Kriterien bei Eingang in die Studie waren ja alle sehr gut balanciert, auch was das Ausmaß der Erkrankung anbelangt, also das Ausmaß der Knochenmetastasierung. Es gab ja vier Einteilungsstufen, Gruppen, Untergruppen. Auch beim PSA-Wert waren die Werte relativ ähnlich. Auch bei der gesamtalkalischen Phosphatase waren die Werte relativ ähnlich, und auch die Bandbreiten, die Streubreiten überlappten sich sehr gut.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Nell, zur Schmerztherapie.

**Herr Dr. Nell:** Das IQWiG schreibt in seinem Bericht, dass zum Studienabschluss ca. 44 Prozent der Patienten eine Opiat-Therapie hatten. Mich würde interessieren: Welche Wirkstoffe kamen bei der Schmerzbehandlung zum Einsatz? Gab es praktisch in allen Zentren – Sie haben ja eben darauf hingewiesen, dass mehr als 30 Länder dabei waren, darunter auch Schwellenländer und Entwicklungsländer – dieselben Richtlinien, und wurden diese Richtlinien auch eingehalten?

Dann würde mich noch interessieren: Wann wurden diese Schmerzmittel gegeben? Wurden sie regelmäßig gegeben, oder wurden sie bei der Bestrahlung gegeben? Ich hätte bei dem Krankheitsbild eigentlich auch erwartet, dass gerade Schmerz bzw. Schmerzprogression ein Endpunkt in der Studie gewesen wäre. Warum haben Sie das nicht gemacht?

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Zunächst einmal: 44 Prozent der Patienten hatten bei Aufnahme keine Opiate, hatten aber schon eine Schmerztherapie. Die Schmerztherapie war Teil von Best Supportive Care und Best Standard of Care sozusagen auf jeweils nationaler Ebene. Man hat diese Liberalisierung in den Einschluss- und Ausschlusskriterien zugelassen. Das hat natürlich auch den Vorteil, dass wir hier jetzt sitzen und sagen können: Ja, diese ALSYMPCA-Studie bildet wirklich die tatsächliche Alltagspatientenpopulation ab.

Die Therapie mit den Opiaten wurde natürlich nach Bedarf in der Regel kontinuierlich entsprechend dem Ansprechen angepasst, eventuell bei Bedarf erhöht oder erniedrigt. Wir haben bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Ansetzen der Opiat-Therapie“, den auch Sie gerade angesprochen haben, einen signifikanten relevanten Vorteil zeigen können für eben diese 44 Prozent der Patienten. Das ist eine erhebliche Subgruppe, zumindest der gesamten Studienpopulation.

Wir haben natürlich weitere Kriterien. Für die gesamte Studienpopulation gilt, dass im Radium-Arm nur 50 Prozent der Patienten ein Knochenschmerzereignis als unerwünschtes Ereignis gemeldet hatten, während im Kontrollarm 62 Prozent der Patienten ein unerwünschtes Schmerzereignis hatten. Das ist dann auch noch einmal auf der Basis von Patientenjahren aufgearbeitet worden, und da zeigt sich auch ein deutlicher Unterschied. Die Zahl der Schmerzereignisse im Radium-Arm betrug von der Größenordnung her pro Patientenjahr 1,5, im Kontrollarm waren es ungefähr 2,6 – hochsignifikant unterschiedlich. Das wird natürlich auch von den Schmerzfragen im FACT-P-Fragebogen gestützt. Da hatten wir vier Fragen zum Thema Schmerz, und da zeigt sich auch in Woche 16 eine signifikante klinische Verbesserung der Schmerzen im Radium-Arm vs. Kontrollarm.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Ehrmann dazu, dann Herr Nell noch einmal.

**Herr Ehrmann:** Ich komme vom Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe und habe eine Frage zur Zulassungsstudie. Sie sagten ja, das sei eine sehr praxisnahe Patientenselektion gewesen. Also, aus meiner Kenntnis von kastrationsresistenten Patienten hat ein sehr hoher Anteil erst einmal nur Lymphknotenmetastasen, ein anderer hat andere Organmetastasen und knapp die Hälfte hat Knochenmetastasen; diese treten dann erst sehr spät am Ende auf. Hier ist es nach meiner Erfahrung oft so, dass dann andere Medikamente, selbst Abirateron, oft nicht mehr helfen, sondern nur noch Docetaxel hilft. Da wäre für mich die Frage: Warum ist das hier nicht als Vergleichstherapie angebracht? In sehr weit fortgeschrittenen Phasen wirkt nach der gegenwärtigen Studienlage auch Abirateron nicht mehr, das heißt, dass da schon eine Resistenz da ist. Da habe ich also gewisse Zweifel.

Auch der Stellenwert der relevanten skelettalen Ereignisse wird, glaube ich, überschätzt, weil nur eine Minderheit – ich glaube so etwa 30 Prozent – überhaupt eine solche Skelettkomplikation entwickelt. Da muss man auch noch einmal gucken, wie hoch eigentlich die Ansprechrate von Radium ist. Ich habe zwar eine positive Einschätzung von diesem neuen Medikament, meine aber, dass es in der Studie zu optimistisch gesehen wird und dass die Patientenselektion nicht ganz praxisnah ist, weil die Subgruppen im kastrationsresistenten Stadium doch etwas anders aussehen. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Scheuring, dann Frau Nahnauer und Herr Tamoschus.

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Herr Ehrmann, ich denke, zu Ihren Fragen muss man erst einmal grundsätzlich bemerken: Das war eine Phase-III-Studie, multinational, multizentrisch, wie ich schon sagte, und da kommt natürlich nur ein gewisser Teil der Patienten aus Deutschland, aber der weit überwiegende Teil war aus Europa, ein Teil aus den USA und Rest of the World war relativ klein.

Sie haben natürlich vollkommen recht, dass Lymphknotenmetastasen auch schon am Anfang da sein können. Alleinige Lymphknotenmetastasen gibt es relativ selten ohne andere viszerale oder Knochenmetastasen, das sind ungefähr 5, maximal 10 Prozent. In dem Stadium, über das wir hier sprechen – kastrationsresistent, metastasiert –, gibt es bei 90 Prozent der Patienten Knochenmetastasen, bei ungefähr 20, maximal 30 Prozent der Patienten gibt es dann noch zusätzliche viszerale Metastasen. Aber ein erheblicher Teil, ungefähr 70 Prozent dieser Patienten, hat eben keine zusätzlichen viszerale Metastasen.

Wie wir schon diskutierten, waren kleine Lymphknotenmetastasen zusätzlich zugelassen, die prognostisch keine Rolle spielten. Wir denken also schon, dass für dieses Krankheitsstadium diese Studie repräsentativ und auch relevant ist. Vom Wirkmechanismus können Patienten, die viszerale Metastasen haben und die prognostisch führend sind, nicht für die Radium-Therapie in Betracht kommen, weil es in diesen Weichteilorganen nicht wirken kann; es baut sich ja als kalziumähnliches Erdalkalielelement nur in die Knochensubstanz ein und zwar da, wo erheblicher Stoffwechsel des Knochens vorliegt, also insbesondere sehr selektiv zielgerichtet in die Knochenmetastasen. Dafür ist es, wie wir an den Daten gesehen haben, hervorragend geeignet. Das zeigt sich eben nicht nur an der Verbesserung der Schmerzsymptomatik, wie gerade eben dargelegt, sondern auch an der alkalischen Phosphatase konnte – wir haben das noch nicht als Biomarker validiert – eine hervorragende Hazard Ratio gezeigt

werden, die hochsignifikant war, und zusätzlich natürlich beim Gesamtüberleben. Das Wichtigste für die Patienten ist ja, dass sie darauf vertrauen können, dass Radium ihr Gesamtüberleben signifikant und erheblich verlängert.

Sie haben richtig gesagt, dass symptomatische skelettale Ereignisse nicht unbedingt bei allen Patienten vorkommen, sondern bei, wie Sie sagten, 30 Prozent. Dazu zählen ja nicht nur Kompressionsfrakturen und pathologische Frakturen. In dieser Studie zählte zu den symptomatischen skelettalen Ereignissen auch, dass die Patienten einer Bestrahlung bedurften, um die Symptome zu lindern, und es zählte auch dazu, ob die Patienten wegen Knochenmetastasen operiert werden mussten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Nell, ich hatte Sie eben abgewürgt. Sie hatten noch eine Nachfrage.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe nur noch eine kurze Nachfrage zu den Analgetika. Welche kamen zum Einsatz?

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Im Prinzip das ganze Spektrum, das nach WHO-Empfehlungen, aber auch darüber hinaus zur Verfügung steht.

**Herr Dr. Nell:** Also von Paracetamol bis Hydromorphon im Grunde genommen alles?

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Ja, alles.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Nahnauer, bitte.

**Frau Dr. Nahnauer:** Ein Teil der Fragen hat sich durch die Diskussion erledigt. Eine Frage und eine Bemerkung habe ich allerdings noch. Multizentrale Studien werden ja von der Industrie gefordert, gleichwohl haben Sie überdeutlich gemacht, dass das mit großen Schwierigkeiten verbunden zu sein scheint. Meine Frage ist noch einmal – die entsprechende von der Patientenvertretung haben Sie auch nicht beantwortet –: Haben alle Zentren, die teilgenommen haben, nach den gleichen Protokollen gearbeitet haben, ja oder nein? Und wenn nein: Wo lagen die Verletzungen des Protokolls?

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Alle Zentren haben nach demselben Protokoll gearbeitet, und darauf wurde auch strengstens geachtet. Da wurden keine verschiedenen Landesstandards gesetzt. Die Best-Supportive-Care-Therapie war aber von den Ein- und Ausschlusskriterien so weit gefasst, dass sozusagen die optimale Begleittherapie, optimaler Best Standard of Care, für alle Patienten möglich war. Das war ja auch aus ethischen Gründen ganz wichtig, dass die Patienten nach dem besten zusätzlichen Standard, Best Supportive Care, behandelt werden konnten. Deshalb waren die Kriterien da halt relativ weit gefasst. Aber trotzdem war es ein einheitliches Protokoll. Man kann auch sehen, dass da keine Protokollverletzungen nennenswerter Art passiert sind oder solche, die die Validität der Daten infrage stellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Das wirft ja die Frage auf: Was ist nicht nennenswert?

**Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital):** Die FDA hat die Daten gründlichst gemustert und analysiert, auch selbst analysiert, und auch die EMA hat die Daten gründlichst analysiert. Die sind zu dem Schluss gekommen, dass da keine wesentlichen Protokollverletzungen stattgefunden haben, die die Integrität und Validität der Daten irgendwie infrage stellen könnten, und haben ja auch die Zulassung erteilt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Ich habe jetzt noch Herrn Tamoschus. Ich würde das gerne als Gelegenheit nehmen, Ihnen das Schlusswort zu geben, frage aber der guten Ordnung halber: Gibt es noch weitere Fragen oder Wortbeiträge? – Keine. Dann bitte schön, Herr Tamoschus.

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Vielen Dank. – Meine Meldung ist jetzt auch schon ein bisschen länger her. Ich wollte zu dem Zeitpunkt – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Deshalb dürfen Sie das jetzt beantworten und ein Schlusswort sprechen. Das ist doch toll.

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Das ist auch okay. – Ich wollte zu dem Zeitpunkt eigentlich von der Diskussion über Entwicklungs- und Schwellenländer sowie Inquisition wieder zurück auf Los gehen. Wir hatten danach noch eine sehr intensive Diskussion über Lebensqualität geführt, die, glaube ich, in diesem Zusammenhang sehr wichtig ist. Und Zurück-auf-Los-Gehen heißt für mich einfach – das ist für mich die Quintessenz aus der Diskussion und vor allen Dingen auch aus unseren Daten –, dass wir abschließend noch einmal darauf hinweisen möchten, wie konsistent das Gesamtbild an Daten ist, das uns hier vorliegt. Für uns sind es immer noch zwei randomisierte kontrollierte Studien, die ein genau gleiches, einheitliches, konsistentes Bild aufzeigen. Daraus ergibt sich für uns nach wie vor der Beleg eines erheblichen Zusatznutzens für alle Patienten, die nicht für eine Docetaxel-Therapie infrage kommen.

Ich möchte abschließend – Sie sagten ja: Abschlussworte – gerne an meine Kollegin, Frau Dr. Münz-Wollny, übergeben. Damit sind wir, glaube ich, dann auch beim Schluss. – Besten Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Frau Münz-Wollny.

**Frau Dr. Münz-Wollny (Bayer Vital):** Vielen Dank, dass ich jetzt die Gelegenheit habe, Ihnen noch einmal zusammenfassend vom klinischen Alltag, von der klinischen Praxis zu berichten. Ich nutze diese Gelegenheit sehr gerne.

Xofigo<sup>®</sup> ist am 13. November letzten Jahres zugelassen worden und ist seit dem 15. Dezember letzten Jahres in Deutschland verfügbar. Es steht für die Patienten zur Verfügung. Das heißt, unmittelbar im Dezember nach diesem Zur-Verfügung-Stellen konnten die ersten Patienten in der Routineversorgung mit Xofigo<sup>®</sup> behandelt werden. Auf diese Erfahrungen möchten wir gerne hinweisen, also nicht nur auf die Erfahrungen aus dem Studienprogramm, sondern eben auch auf die Erfahrungen aus den ersten sechs Monaten ambulanter Therapie.

Erfahrungen der Anwender in den Zentren werden intensiv auf Workshops, Symposien und Fachkongressen berichtet. Im April dieses Jahres fand der europäische urologische Fachkongress der EAU statt und im März die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin; auf beiden Kongressen wurde sehr ausführlich im wissenschaftlichen Programm

nicht nur über die Daten, sondern auch über die Erfahrungen mit der Anwendung von Radium-223 berichtet. Die günstige Verträglichkeit und die für den Anwender und den Patienten einfache Handhabung im klinischen Alltag werden dabei in Vorträgen und Diskussionsrunden sowohl von der urologischen Seite als auch von der nuklearmedizinischen Seite immer bestätigt.

Wir hatten es eingangs schon gesagt: Die Indikation für Xofigo® wird nicht alleine vom Nuklearmediziner oder vom Urologen gestellt. Es ist eine interdisziplinäre Entscheidung – Urologe, Onkologe und Nuklearmediziner –, nur die Durchführung ist dann beim Nuklearmediziner. Es ist eine einfache ambulante Behandlung. Es ist eine intravenöse Gabe über einen ganz normalen, einfachen IV-Zugang, die ca. eine Minute dauert, und – das ist das Wesentliche – der Patient kann unmittelbar nach dieser Injektion das Zentrum verlassen. Es sind keine besonderen Maßnahmen im Alltag des Patienten erforderlich.

Diese positive Wertung und Diskussion in den urologischen und den nuklearmedizinischen Fachkreisen führte bereits jetzt zu einer Aufnahme von Radium-223 in die Konsultationsfassung der aktualisierten S3-Leitlinie. Xofigo® wird bundesweit in nuklearmedizinischen Zentren ambulant angeboten, sodass die Erfahrungen der ersten sechs Monate von Xofigo® in der Routinetherapie die Studiendaten stützen und ebenfalls einen Beleg zeigen für einen erheblichen Zusatznutzen für den Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit, der günstigen Verträglichkeit und eben auch der einfachen Handhabung im klinischen Alltag und damit auch der Belastung des Patienten. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Danke, dass Sie an dieser Anhörung teilgenommen haben. Danke für die in Teilen spannende Diskussion, für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das jetzt zu wägen und zu entscheiden haben.

Bis zum nächsten Mal! Man sieht sich ja häufiger, manchmal sogar fast täglich.

Schluss der Anhörung: 13.28 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



### **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2012-B-070 Radium-223**

Stand: Januar 2013

# I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

## Radium-223

### zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit Knochenmetastasen

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | <i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Strahlentherapie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschluss vom 29. März 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – <b>Abirateron</b>:<br/>Patientengruppe Best-Supportive-Care: Hinweis auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b><br/>Patientengruppe Docetaxel-Rethherapie: Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</li> <li>• Beschluss vom 29. März 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – <b>Cabazitaxel</b>:<br/>Patientengruppe Best-Supportive-Care: Hinweis auf einen <b>geringen Zusatznutzen</b><br/>Patientengruppe Docetaxel-Rethherapie: Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</li> <li>• Beschluss vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III (Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist):<br/>Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</li> <li>• Beschluss vom 19. Juni 2008 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind):<br/>Protonentherapie beim Prostatakarzinom</li> </ul> |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.         | <i>siehe systematische Literaturrecherche</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.                               | <i>nicht angezeigt</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.                                                                     | <i>nicht angezeigt</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname                                                  | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Radium-223<br>V10XX03<br>Xofigo®                                                      | Xofigo wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Radiontherapeutika:</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Strontium-89<br>V10BX01<br>Metastron®                                                 | Metastron® wird als Ergänzung oder Alternative zur externen Radiotherapie bei der palliativen Behandlung von durch Skelettmetastasen des Prostatakarzinoms hervorgerufenen Knochenschmerzen eingesetzt, wenn eine Hormontherapie nicht erfolgreich verlaufen ist. (GI/FI Metastron®, Österreich, 2011-11)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Samarium-153<br>V10BX02<br>Quadramet®                                                 | Quadramet® ist zur Linderung von Knochenschmerzen bei Patienten mit multiplen schmerzhaften osteoblastischen Skelettmetastasen indiziert, die in der Knochenszintigraphie Technetium ( <sup>99m</sup> Tc)-markierte Bisphosphonate anreichern. Das Vorliegen von osteoblastische Metastasen, die Technetium ( <sup>99m</sup> Tc)-markierte Bisphosphonate anreichern, sollte vor der Behandlung bestätigt worden sein. (SPC 2012-08)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Rhenium-186<br>V10AX05<br>Rheniumsulfid<br>( <sup>186</sup> Re) CIS bio international | Rheniumsulfid ( <sup>186</sup> Re) wird eingesetzt für die Radiosynoviorthese mittelgroßer Gelenke [...] zur Behandlung einer chronischen Synovialitis mit rezidivierenden Gelenkergüssen bei rheumatoider Arthritis, seronegativer Spondylarthropathie (z.B. reaktive Arthritis, Psoriasisarthritis), pigmentierter villonodulärer Synovitis (nach erfolgter Operation), Hämophilie mit Arthropathie (zur Blutungsprophylaxe). Rheniumsulfid ( <sup>186</sup> Re) darf bei chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen nur eingesetzt werden, wenn eine vorausgehende 6-monatige konservative Therapie einschließlich intraartikulärer Kortikoidinjektion nicht zum Erfolg geführt hat. [...]. (GI Rheniumsulfid ( <sup>186</sup> Re) CIS bio international 2008-12) |
| <b>Wirkstoffe mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation:</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zoledronsäure<br>M05BA08<br>Zometa®                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Frakturen, Wirbelkompressionen, Bestrahlung oder Operation am Knochen oder tumorinduzierte Hyperkalzämie) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen.</li> <li>- Behandlung erwachsener Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH). (FI Zometa® 2012-02)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Risedronsäure<br>M05BA07<br>generisch                                                 | [...]. Behandlung der Osteoporose bei Männern mit hohem Frakturrisiko. (FI Risedronsäure AL 2011-08)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ibandronsäure<br>M05BA06<br>generisch                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prävention skelettbezogener Ereignisse (pathologische Frakturen, Knochenkomplikationen, die eine Radiotherapie oder einen chirurgischen Eingriff erfordern) bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen</li> <li>- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie mit oder ohne Metastasen. (FI Ibandronsäure AL 2012-05)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname            | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alendronsäuren<br>M05BA04<br>generisch          | [...]. Zur Therapie der Osteoporose bei Männern. [...]<br>(FI Fosamax® 2012-10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pamidronsäure<br>M05BA03<br>generisch           | Behandlung von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität einhergehen:<br>- Tumorinduzierte Hyperkalzämie<br>- Osteolytische Läsionen bei Patienten mit Brustkrebs-assoziierten Knochenmetastasen<br>- Multiples Myelom im Stadium III. (FI Novapam® 2012-11)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Clodronsäuren<br>M05BA02<br>generisch           | Osteolyse infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren (z.B. Mamma-, Prostata-, Schilddrüsenkarzinom) oder infolge hämatologischer Neoplasien (z.B. Plasmozytom). Hypercalcämie infolge ausgedehnter Knochenmetastasierung oder durch maligne Tumoren induzierte Knochenzerstörung ohne Knochenmetastasen. (FI Bonefos® 2012-11)                                                                                                                                                                                                                |
| Denosumab<br>M05BX04<br>Xgeva®, Prolia®         | Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren. (FI Xgeva® 2012-08)<br>[...]. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia® vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. (FI Prolia® 2012-11) |
| <b>Wirkstoffe zur hormonablativen Therapie:</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Abirateronacetat<br>L02BX03<br>Zytiga®          | Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon<br>- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. (FI Zytiga® 2011-09)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Degarelix<br>L02BX02<br>Firmagon®               | Firmagon® ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.<br>(FI Firmagon® 2010-06)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Abarelix<br>L02BX01<br>Plenaxis®                | Plenaxis® ist angezeigt zur Einleitung einer hormonalen Kastration bei fortgeschrittenem oder metastasierendem hormonabhängigem Prostatakarzinom, wenn eine Androgensuppression erforderlich ist.<br>(FI Plenaxis® 2009-11)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Histrelin<br>L02AE05<br>Vantas®                 | Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs.<br>(FI Vantas® 2011-02)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname     | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Triptorelin<br>L02AE04<br>generisch      | Pamorelin® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms indiziert.<br>(FI Pamorelin® 2011-10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Goserelin<br>L02AE03<br>Zoladex®         | Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.<br>(FI Zoladex® 2012-04)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Leuprorelin<br>L02AE02<br>generisch      | Zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.<br>(FI Enantrone® 2012-06)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Buserelin<br>L02AE01<br>Profact®         | Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt. (FI Profact® 2011-10)                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Bicalutamid<br>L02BB03<br>generisch      | Casodex® 50 mg ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen in Kombination mit Maßnahmen zur Suppression des Plasmatestosterons auf Kastrationsniveau eine maximale Androgenblockade erreicht werden soll.<br>Casodex® 150 mg ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko. (FI Casodex® 50 bzw. 150 mg 2011-06 bzw. -11)                                                                                                  |
| Flutamid<br>L02BB01<br>generisch         | Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist: Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH-Analogen oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogen behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist. (FI Flutamid-CT 2012-02) |
| Cyproteronacetat<br>G03HA01<br>generisch | Palliative Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben oder kontraindiziert sind.<br>(FI Androcur® 2011-06)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Zytostatika:</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Cabazitaxel<br>L01CD04<br>Jevtana®       | 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.<br>(FI Jevtana® 2011-10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname        | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Docetaxel<br>L01CD02<br>Taxotere®           | Taxotere® ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt.<br>(FI Taxotere® 2011-12)                                                                                                                                                                     |
| Mitoxantron<br>L01DB07<br>Onkotrone®        | Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist. (FI Onkotrone® 2010-08)                       |
| Estramustin<br>L01XX11<br>Estracyt®         | Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms.<br>(FI Estracyt® 2012-02)                                                                                                                                                                                                                                             |
| Cisplatin<br>L01XA01<br>Cisplatin HEXAL® PI | Palliative Polychemotherapie bei hormonrefraktären Prostatakarzinomen.<br>(FI Cisplatin HEXAL® PI 2008-11)                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Glucocorticoide:</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Prednison<br>H02AB07<br>generisch           | Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen. (FI Decortin® 2012-02)     |
| Prednisolon<br>H02AB06<br>generisch         | Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen. (FI Decortin® H 2012-04) |
| Methylprednisolon<br>H02AB04<br>generisch   | als ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen Therapie bzw. antiemetischen Therapie.<br>(FI Urbason® 2012-01)                                                                                                                                               |
| Dexamethason<br>H02AB02<br>generisch        | Palliativtherapie maligner Tumoren.<br>(FI Fortecortin® 2011-12)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zVT:

## Inhalt

|                                                            |                                    |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <a href="#">Indikation für die Recherche</a> .....         | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| <a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien</a> ..... | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| <a href="#">Systematische Recherche</a> .....              | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| <a href="#">Abkürzungen</a> .....                          | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| <a href="#">Cochrane Reviews</a> .....                     | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| <a href="#">Weitere Systematische Reviews</a> .....        | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| <a href="#">G-BA</a> .....                                 | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| <a href="#">Leitlinien</a> .....                           | Fehler! Textmarke nicht definiert. |
| <a href="#">Literatur:</a> .....                           | Fehler! Textmarke nicht definiert. |

## Indikation für die Recherche

Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen.

*The target population is patients with progressive symptomatic HRPc, with at least two skeletal metastases on bone scan and no known visceral metastases.*

*Specifically the target population is*

- *Patients who have received docetaxel*
- *Patients who are not fit enough to receive docetaxel*
- *Patients not willing to receive docetaxel,*
- *Patients for whom docetaxel is not available for other reasons*

## Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

**Radionuklide:** Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186

**Bisphosphonate:** Zoledronsäure, Risedronsäure, Ibandronsäure, Alendronsäuren, Pamidronsäure, Clodronsäuren

**Wirkstoffe zur hormonablativen Therapie:** Abirateronacetat, Degarelix, Abarelix, Histrelin, Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin, Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat

**Zytostatika:** Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin, Cisplatin,

**Glucocorticoide:** Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason

**Weitere:** Denosumab

## Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **14.01.2013** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: DGHO-Onkopedia, NCCN, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **781** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **17** Quellen eingeschlossen.

## Abkürzungen

**AIPC:** Androgen-independent prostate cancer, **BSC:** Best supportive care, **CRPC:** castration-refractory prostate cancer, **ERT:** External beam radiotherapy, **HRPC:** hormone-refractory prostate cancer, **LHRH:** luteinizing hormonereleasing hormone, **RT:** Radiotherapy, **Sm-153:** Samarium-153, **SMR:** skeletal morbidity rate, **Sr-89:** Strontium-89, **SRE:** skeletal related event

| Cochrane Reviews                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yuen et al.<br>Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (4): | <b>STUDIENMERKMALE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                              | <p><b>Fragestellung:</b> effectiveness of bisphosphonates in relieving pain in patients with bone metastases from prostate cancer.</p> <p><b>Methodik:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1966 to May/June 2005</p> <p><b>Intervention:</b> bisphosphonate.</p> <p><b>Komparatoren:</b> placebo, no bisphosphonate treatment (open control) or another bisphosphonate treatment (active control).</p> <p><b>Endpunkte:</b> pain (all types of pain measurement are accepted, including analgesic consumption).</p> <p><b>Anzahl der eingeschlossenen Studien:</b> 10.</p> <p><b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten:</b> 1955.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                              | <b>ERGEBNISSE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pain response rates</b> (515 patients, 5 studies): The OR for was 1.54 (95% CI 0.97 to 2.44, P = 0.07), showing a trend of improved pain relief in the bisphosphonate group compared to placebo, although this was <u>not statistically significant</u>.</li> <li>• <b>Skeletal events rates</b> (1332 patients, 3 studies): The OR was 0.79 (95%CI 0.62 to 1.00, P = 0.05). This indicates a <u>marginal statistically significant</u> difference favouring bisphosphonates compared to placebo.</li> <li>• <b>Prostate cancer death, disease progression, radiological response, PSA response, reduction in analgesic consumption:</b> <u>No statistically significant difference</u> between the bisphosphonate group and placebo.</li> <li>• <b>Adverse events:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>Nausea</b> (1021 patients, 2 studies): OR 1.35 (95%CI of 1.02 to 1.77, P = 0.03), indicating <u>significant increase</u> in patients who received bisphosphonates compared to placebo.</li> <li>o No increase in other adverse events.</li> </ul> </li> <li>• <b>Authors' Conclusion:</b> Bisphosphonates should be considered for patients with metastatic prostate cancer for the treatment of refractory bone pain and prevention of skeletal events.</li> </ul> |

| Weitere Systematische Reviews                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Ford JA et al.</b><br/>Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: Systematic review and network meta-analysis. Eur J Cancer <b>2013</b>; 49 (2): 416-30.</p> <p>Siehe auch: Sun et al. 2012, Peddi et al. 2013, Lip-ton et al. 2012</p> | <b>STUDIENMERKMALE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>Fragestellung:</b> evidence for denosumab for the treatment of bone metastases secondary to solid tumours.</p> <p><b>Patienten:</b> patients with bone metastases from any solid tumour.</p> <p><b>Methodik:</b> systematic review of RCTs.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1948 to April 2011.</p> <p><b>Intervention:</b> Denosumab.</p> <p><b>Komparatoren:</b> bisphosphonates, BSC (including radiotherapy, radionuclides, hormone therapy, strontium or samarium).</p> <p><b>Endpunkte:</b> Primary: time to first SRE, time to first subsequent SRE, Secondary: skeletal morbidity rate (defined as ratio of the number of SRE per patient divided by the patient's time at risk), pain, quality of life and overall survival</p> <p><b>Anzahl der eingeschlossenen Studien:</b> Gesamt: 8, Prostata: 2 (1 RCT Deno-sumab vs. Zoledronic acid bei kastrationsresistenten Patienten, 1 RCT Zoledronic acid vs. Placebo).</p> <p><b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten:</b> Denosumab vs. Zoledronic acid: 1901, Zoledronic acid vs. Placebo: 422</p> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>ERGEBNISSE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>Zoledronic acid vs. Placebo</b> (1 RCT, 422 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Time to first SRE:</b> no statistically significant difference.</li> <li>• <b>Time to first and subsequent SRE:</b> RR 0.64 (95% CI k.A., p=0.002).</li> </ul> <p><b>Denosumab vs. Zoledronic acid</b> (1 RCT, 1901 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Time to first SRE:</b> HR 0.82 (95%CI 0.71 to 0.95, p= 0.0002) favouring Deno-sumab.</li> <li>• <b>Time to first and subsequent SRE:</b> RR 0.77 (0.66 to 0.89) favouring Deno-sumab.</li> <li>• <b>Pain:</b> no statistically significant difference in the time to moderate/severe pain (HR 0.89, 95%CI 0.77 to 1.04).</li> <li>• <b>Overall Survival:</b> no statistically significant difference.</li> <li>• <b>Adverse events:</b> lower renal impairment (16% versus 15%) and acute phase reaction (8% versus 18%). Denosumab was associated with higher incidence of hypocalcaemia (13% versus 6%) and osteonecrosis of the jaw (2 vs. 1%).</li> </ul>     |
| <p><b>Machado et al.</b><br/>Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Ther <b>2009</b>; 31 (5): 962-79.</p>                  | <b>STUDIENMERKMALE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>Fragestellung:</b> efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate compared to placebo in reducing morbidity and overall mortality in cancer patients with metastatic bone disease.</p> <p><b>Methodik:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> from inception to January 2009.</p> <p><b>Intervention:</b> clodronate, pamidronate, zoledronate.</p> <p><b>Komparatoren:</b> placebo.</p> <p><b>Endpunkte:</b> SREs (pathologic fractures, radiation to bone or bone surgery, hypercalthaemia, overall mortality).</p> <p><b>Anzahl der eingeschlossenen Studien:</b> Gesamt: 18, Prostata: 2.</p> <p><b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten:</b> k.A.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>ERGEBNISSE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reduction in all SRE:</b> statistically significant difference in favour of all bisphosphonates. <u>Zoledronate</u>: relative risk 0.70 (95% CI, 0.61 to 0.81; N = 1211); <u>pamidronate</u>: RR 0.81 (95% CI, 0.73 to 0.91; N = 2251); <u>clodronate</u>: RR 0.87 (95% CI, 0.75 to 1.00; N = 681).</li> <li>• <b>Mortality:</b> no statistically significant difference.</li> <li>• <b>Reduction in pathologic fractures:</b> statistically significant difference in favour of clodronate and zoledronate. <u>clodronate</u>: RR 0.76 (95% CI, 0.64 to 0.90; N = 1096); <u>zoledronate</u>: 0.60 (95% CI, 0.47 to 0.76; N = 1165). <u>Pamidronate</u>: No significant reduction: RR, 0.90 (95% CI, 0.75– 1.07; N = 2127).</li> <li>• <b>Reduction in Hypercalcemia:</b> zoledronate: RR 0.27 (95% CI, 0.10 to 0.72; N = 743); pamidronate: 0.60 (95% CI, 0.41 to 0.86; N = 2127); clodronate: 0.73 (95% CI, 0.56 to 0.97; N = 1079)</li> <li>• <b>Conclusions of the author:</b> no clear advantage of one drug over the others was observed (CIs overlapped substantially).</li> </ul> |
| <p><b>Zhu M et al.</b><br/>Zoledronate for Metastatic Bone Disease and Pain: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Pain Med <b>2012</b></p> | <b>STUDIENMERKMALE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                      | <p><b>Fragestellung:</b> short- and long-term effects of zoledronate for treating patients with metastatic bone disease.</p> <p><b>Methodik:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> up to october 2011.</p> <p><b>Intervention:</b> zoledronate.</p> <p><b>Komparatoren:</b> placebo.</p> <p><b>Endpunkte:</b> SREs, bone pain, adverse events.</p> <p><b>Anzahl der eingeschlossenen Studien:</b> Gesamt: 12, Prostata: 5.</p> <p><b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten:</b> Gesamt: 4.450.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                      | <b>ERGEBNISSE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Developing SREs:</b> statistically significant difference in favour of zoledronate. RR 0.75 (95% CI 0.69 to 0.81, p &lt; 0.001).</li> <li>• <b>Pain:</b> The likelihood of experiencing a bone pain event was significantly lower in the zoledronate group than in the placebo group (RR 0.83, 95% CI 0.76 to 0.89, p &lt; 0.001).</li> <li>• <b>Adverse events:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>Nausea, emesis, adverse renal events:</b> no statistically significant difference.</li> <li>o <b>Pyrexia:</b> significantly higher relative risk in zoledronate group (RR 1.43, 95% CI 1.20 to 1.70, p &lt; 0.001).</li> <li>o <b>Fatigue:</b> significantly higher relative risk in zoledronate group (RR 1.26, 95% CI 1.10 to 1.43, p &lt; 0.001),</li> <li>o <b>Anemia:</b> significantly higher relative risk in zoledronate group (RR 1.33, 95% CI 1.14 to 1.55, p &lt; 0.001).</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                            |

| G-BA                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).</b> Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Cabazitaxel. Vom 29. März 2012.      | <b>CABACITAXEL VS. ZWECKMÄßIGE VERGLEICHSTHERAPIE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie "Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon" gilt für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge") und somit abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Unterausschuss Arzneimittel am 13. September 2011 nicht für Patienten, die während einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind. Für alle anderen Patienten wird Docetaxel nicht mehr als geeignete Therapieoption angesehen. Hier ist "Best Supportive Care" die zweckmäßige Vergleichstherapie.</li> <li>• <b>Zusatznutzen von Cabazitaxel:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit <b>Docetaxel nicht mehr infrage kommt</b>, liegt ein <u>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</u> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</li> <li>o Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit <b>Docetaxel infrage kommt</b>, gilt ein <u>Zusatznutzen als nicht belegt</u>, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</li> </ul> </li> </ul>            |
| <b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).</b> Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abirateronacetat. Vom 29. März 2012. | <b>ABIRATERONACETAT VS. ZWECKMÄßIGE VERGLEICHSTHERAPIE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie "Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon" gilt für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge") und somit abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Unterausschuss Arzneimittel am 13. September 2011 nicht für Patienten, die während einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind. Für alle anderen Patienten wird Docetaxel nicht mehr als geeignete Therapieoption angesehen. Hier ist "Best Supportive Care" die zweckmäßige Vergleichstherapie.</li> <li>• <b>Zusatznutzen von Abirateronacetat:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit <b>Docetaxel nicht mehr infrage kommt</b>, liegt ein <u>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</u> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</li> <li>o Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit <b>Docetaxel infrage kommt</b>, gilt ein <u>Zusatznutzen als nicht belegt</u>, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</li> </ul> </li> </ul> |



| Leitlinien                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).</b> Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0-1. Aktualisierung 2011. Stand: September, 2011. | <b>THERAPIE DES ANDROGENUNABHÄNGIGEN ODER KASTRATIONSRESISTENTEN PROSTATAKARZINOMS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Erstlinientherapie, symptomatische Patienten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden (LoE 1+, GoR B).</li> <li>• Weitere empfohlene Therapieoptionen: wöchentliche Gabe von Docetaxel, Mitoxantron und Estramustin (LoE 1++, GoR 0).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Zweitlinientherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abirateron:</b> Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden (LoE: 1+ / GoR: A).</li> <li>• <b>Cabazitaxel:</b> Patienten mit progredienter Erkrankung nach/unter Chemotherapie und ECOG Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden (LoE: 1+ / GoR: A). Unter Therapie mit Cabazitaxel zusätzlich zu Prednison wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Mitoxantron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate im Median gezeigt. Informiert werden soll auch über die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere über die erhöhte Rate v. a. an hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen (LoE: 1+ / GoR: A).</li> <li>• <b>Weitere zytostatische Therapie:</b> (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert (LoE: 1+ / GoR: 0).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>THERAPIE VON KNOCHENMETASTASEN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Generell:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Zur palliativen Therapie von Knochenmetastasen stehen neben der analgetischen Behandlung die antihormonelle Therapie, Chemotherapie, lokale Bestrahlung (ggf. in Kombination mit chirurgischer Intervention bei spinaler Kompression), Gabe von Bisphosphonat und von Denosumab sowie die Applikation von Radionukliden zur Verfügung (LoE: 1++).</li> <li>o <b>Bestrahlung:</b> Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen bei folgenden Situationen eingesetzt werden: drohender spinaler Kompression, erhöhtem Frakturrisiko (LoE: 1+ / GoR: A). Bei Persistenz lokalisierter Knochenschmerzen unter systemischer Therapie soll die perkutane Bestrahlung eingesetzt werden (LoE: 1++ / GoR: A).</li> <li>o <b>Radionuklide:</b> Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium mit unzureichender Schmerzkontrolle eingesetzt werden (LoE: 1++ / GoR: 0).</li> </ul> </li> <li>• <b>Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll als Bisphosphonat <b>Zoledronsäure</b> oder der monoklonale Antikörper <b>Denosumab</b> unter Aufklärung von Nutzen und Schaden angeboten werden (LoE: 1+).</li> </ul> </li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>ANMERKUNGEN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• S3 Leitlinie.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Working group of the Clinical Practice Guideline on Prostate Cancer Treatment.</b> Clinical practice guideline for prostate cancer treatment. Madrid: National Plan for the NHS of the MSC Aragon Institute of Health Sciences(I+CS), <b>2008</b> Clinical Practice Guidelines in the NHS I+CS No 2006/02</p> | <b>BONE METASTASES IN PATIENTS WITH AIPC</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Bisphosphonates</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Skeletal events:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o In patients with AIPC, zoledronic acid at a dose of 4 mg produced a statistically significant decline in skeletal events when compared with placebo (RR = 0.640; p = 0.002). This decrease was highest in patients without pain. When an 8 mg dose of zoledronic acid was compared with placebo, the difference was not significant (LoE 1-) (basiert auf 1 RCT).</li> <li>o Zoledronic acid statistically delayed the first skeletal episode by more than 5 months compared to placebo (p = 0.009) (LoE 1-) (basiert auf 1 RCT).</li> <li>o In patients with AIPC treated with zoledronate, the RR for the proportion of patients with a skeletal episode was significant compared with placebo: RR = 0.71 (95% CI: 0.50 to 0.99 (LoE 1-) (basiert auf 1 RCT).</li> <li>o In patients with AIPC, there was a modest reduction of skeletal events in those treated with bisphosphonates vs. placebo: 37.8% vs 43.0%; an absolute risk reduction of 5.2% (LoE 1++) (basiert auf 1 RCT).</li> </ul> </li> <li>• <b>Fractures:</b> significant difference in favour of zoledronic acid compared to placebo: RR = 0.57 (95% CI: 0.38 to 0.88 (LoE 1-) (basiert auf 1 RCT).</li> <li>• <b>Pain relief:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o In patients with AIPC, there was a non-significant trend towards better results for bone metastasis pain relief with bisphosphonates than with placebo (LoE 1++) (basiert auf 1 RCT).</li> <li>o In patients with AIPC, zoledronic acid at a dose of 8 mg produced an improvement in pain rating after 15 months of treatment when compared with placebo (p = 0.026). No significant differences were found when comparing a 4 mg dose of bisphosphonate with placebo (p = 0.134). No significant differences in analgesia levels when comparing each of these doses with placebo (LoE 1-) (basiert auf 1 RCT).</li> </ul> </li> <li>• <b>Mortality:</b> In patients with AIPC, the median survival time was 464 days for those treated with placebo, 546 days for the group receiving a 4 mg dose of zoledronate (p = 0.091) and 407 days for those who received a dose of 8 mg (p = 0.386) (LoE 1-) (basiert auf 1 RCT).</li> <li>• <b>Adverse events:</b> In patients with AIPC, the use of zoledronic acid produced a deterioration in renal function: 15.2% of patients treated at a dose of 4 mg, 20.7% of those who received a dose of 8 mg and 11.5% of patients treated with placebo (LoE 1-) (basiert auf 1 RCT).</li> <li>• <b>Quality of life:</b> In patients with AIPC, the quality of life did not differ significantly when comparing bisphosphonate and placebo (LoE 1++) (basiert auf 1 RCT).</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Radiopharmaceuticals</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pain relief:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o For patients treated with Sr-89 vs. placebo, no significant differences between the two treatments were found in the long term (1-3 years), but there were differences in the short term (5 weeks) (LoE 1++) (basiert auf 2 RCTs).</li> <li>o When Sr-89 was compared with local external beam radiotherapy (RT), some studies found less pain in the group treated with Sr-89 + radiotherapy (RT), although in others there were no differences (LoE 1++) (basiert auf 2 RCTs).</li> <li>o When Sr-89 + local RT was compared with local RT, the reported pain was similar in both groups, but the appearance of new painful locations was significantly higher in the group receiving external radiotherapy (LoE 1++) (basiert auf 2 RCTs).</li> <li>o The use of Sm-153 has positive effects on pain 1-4 weeks after starting</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                       | <p>treatment, when compared with placebo (correlation coefficient <math>r = 0.78</math>; <math>p &lt; 0.0001</math>). In addition, it decreased the use of opioids 3-4 weeks after starting treatment, when compared with placebo (<math>p &lt; 0.0284</math>) (LoE 1++) (basiert auf 1 RCT).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortality:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o When comparing Sr-89 vs. local external beam RT, biochemical progression-free survival was comparable between the two groups, while overall survival was significantly higher in the group receiving external beam RT. A different test carrying out the same comparison, overall survival was similar in both groups (LoE 1++) (basiert auf 2 RCTs).</li> <li>o When comparing Sr-89 with placebo, the group treated with Sr-89 showed better overall survival at 2 years (LoE 1++) (basiert auf 1 RCT).</li> <li>o When comparing Sr-89 + chemotherapy (CT) with CT, overall survival in the Sr-89 group was better (LoE 1++) (basiert auf einer Phase 2 Studie).</li> </ul> </li> <li>• <b>Adverse events:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Sr-89 was associated with haematological toxicity (thrombocytopenia, neutropenia) in approximately 30-50% of patients who received it (usually to a moderate degree (LoE 1++) (basiert auf NICE Guideline).</li> <li>o In randomised trials comparing Sr-89 with local RT, the rate of adverse effects (haematological toxicity and nausea or vomiting) was similar in both groups (LoE 1++) (basiert auf 2 RCTs).</li> <li>o The only statistically significant side effect associated with Sm-153 was temporary and slight myelosuppression (LoE 1++) (basiert auf 1 RCT).</li> </ul> </li> <li>• <b>Quality of life:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o When comparing Sr-89 + local RT with local RT, no significant differences were found between the two groups regarding the quality of life (LoE 1++) (basiert auf 1 RCT).</li> </ul> </li> </ul> |
|                                                                                                                                       | <p><b>Recommendations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine use of bisphosphonates (zoledronic acid) as a preventive treatment for bone complications is not recommended. Zoledronic acid (4 mg every 3 weeks) can be offered in selected patients, and those who are hormone-independent or with demonstrated metastasis (GoR B).</li> <li>• Treatment with Sr-89 or Sm-153 can be proposed in men with androgen-independent prostate cancer (AIPC) when third level analgesics are required to adequately control bone pain. A correct haematological formula (<math>&gt; 3,500</math> leukocytes and <math>&gt; 150,000</math> platelets) and a bone scan showing bone metastasis are essential before administration (GoR A).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                       | <p><b>ANMERKUNGEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A.</li> <li>• Vergleichbar mit S3-Vorgehen.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                       | <p><b>CHEMOTHERAPY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Every 3-week <b>docetaxel and prednisone</b> is the preferred first-line chemotherapy treatment based upon phase 3 clinical trial data for men with symptomatic castration-recurrent prostate cancer. Symptomatic patients who are not candidates for docetaxel-based regimens could be treated with <b>mitoxantrone and prednisone</b> (GoR 2A).</li> <li>• Men who have failed docetaxel-based chemotherapy should be encouraged to participate in clinical trials. However, <b>cabazitaxel with prednisone</b> has been shown in a randomized phase 3 study to prolong overall survival, progression-free survival, and PSA and radiologic responses when compared with mitoxantrone and prednisone and is FDA approved in the post-docetaxel second line setting (GoR 1).</li> <li>• <b>Mitoxantrone</b> has not demonstrated a survival improvement in the post-docetaxel setting but remains a palliative therapeutic option, particularly in</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>National Comprehensive Cancer Network.</b> NCCN Clinical Practice Guide-lines in Oncology: Prostate Cancer. Version 1.2013.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>men who are not candidates for cabazitaxel therapy. No chemotherapy regimen to date has demonstrated improved survival or quality of life following cabazitaxel, and trial participation should be strongly encouraged. Outside of a clinical trial, several systemic agents have shown palliative benefits in single arm studies. Treatment decisions should be individualized based on comorbidities and functional status. Finally, for patients who have not demonstrated definitive evidence of progression on prior docetaxel therapy, retreatment with this agent can be attempted (GoR 2A).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|  | <p><b>ANDROGEN DEPRIVATION THERAPIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abiraterone acetate with low-dose prednisone</b> prolongs overall survival among men with metastatic CRPC who have been treated previously with docetaxel, as demonstrated in a randomized, placebo-controlled phase III trial. Statistically significant improvements in time to progression, tumor response and PSA also were observed. Thus, the administration of abiraterone acetate (1000 mg per day without food) with prednisone (5 mg twice daily) is a reasonable treatment option after docetaxel has failed. Side effects of abiraterone acetate that require ongoing monitoring include hyper-tension, hypokalemia, peripheral edema, liver injury, and fatigue, as well as the known side effects of ADT and long-term corticosteroid use (GoR 1).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|  | <p><b>BONE METASTASES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In men with CRPC who have bone metastases, <b>denosumab and zoledronic acid</b> have been shown to prevent disease related skeletal complication, which include fracture, spinal cord compression, or the need for surgery or RT to bone (GoR 1). When compared to zoledronic acid, denosumab was shown to be superior in prevention of skeletal related events.</li> <li>• Systemic therapy for metastatic CRPC: For symptomatic patients who cannot tolerate docetaxel, <b>mitoxantrone</b> may provide palliative benefit. The traditional option of glucocorticoids and external beam radiotherapy (EBRT) for symptomatic bone metastases remains available for patients with focal pain or impending pathologic fractures.</li> <li>• Widespread bone metastases can be palliated using strontium 89 or samarium 153 with or without focal external beam radiation if the patient is not responding to palliative chemotherapy or systematic analgesia and if he is not candidate for localized EBRT (GoR 2A).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  | <p><b>DOCETAXEL FAILURE IN METASTATIC CRPC PATIENTS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Currently, no consensus exists for the best additional therapy following docetaxel failure in metastatic CRPC patients. Options include abiraterone acetate (GoR 1), cabazitaxel (GoR 1), salvage chemotherapy, docetaxel re-challenge, mitoxantrone, secondary ADT, sipuleucel-T, and participation in clinical trials (GoR 2A).</li> <li>• <b>Abiraterone acetate</b> has demonstrated clinical benefit and thus represents a new standard of care after failure of docetaxel chemotherapy for metastatic CRPC (GoR 1). It should be given with Prednisone.</li> <li>• The NCCN panel included <b>cabazitaxel</b> as an option for second-line therapy after docetaxel failure for patients with symptomatic metastatic CRPC. This recommendation is category 1 based on randomized phase III study data, however, extension of survival is relatively short and side effects are relatively high. In addition, <b>supportive care</b> should include anti-emetics and symptom directed anti-diarrheal agents. Cabazitaxel should be stopped upon clinical disease progression or intolerance (GoR 2A).</li> <li>• The decision to initiate therapy with abiraterone acetate with prednisone or cabazitaxel with prednisone in the post-docetaxel CRPC setting should be based on the available high-level evidence of safety, efficacy, and tolerability of these agents and the application of this evidence to an individual patient. There are no randomized trials comparing these two agents, and there are currently no predictive models or biomarkers that are able to identify patients</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                   | <p>who are likely to benefit from either approach (GoR 2A).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NCCN panelists agreed that <b>docetaxel rechallenge</b> may be useful in some patients (GoR 2A).</li> <li><b>Mitoxantrone</b> remains a palliative treatment option for men who are not candidates for taxane-based therapy (GoR 2A).</li> <li>While limited evidence suggests potential palliative benefits with mitoxantrone and a variety of chemotherapeutic or hormonal agents, no randomized studies have demonstrated improved survival with these agents after docetaxel failure (GoR 2A).</li> </ul> <div data-bbox="454 472 1394 1041"> <p>ADVANCED DISEASE: ADDITIONAL SYSTEMIC THERAPY FOR CASTRATION-RECURRENT PROSTATE CANCER</p> <p><sup>§</sup>See Principles of Androgen Deprivation Therapy (PROS-E).<br/> <sup>¶</sup>Frequency of imaging should be based on individual risk, age, PSA velocity, Gleason score, and overall health.<br/> <sup>¶¶</sup>See Principles of Chemotherapy/Immunotherapy (PROS-F).<br/> <sup>¶¶¶</sup>Sipuleucel-T is appropriate for asymptomatic or minimally symptomatic patients with ECOG performance status 0-1. Sipuleucel-T is not indicated in patients with hepatic metastases or life expectancy &lt;6 months.<br/> <sup>¶¶¶¶</sup>For patients who are not candidates for docetaxel-based regimens.<br/> <sup>¶¶¶¶¶</sup>Although most patients without symptoms are not treated with chemotherapy, the survival benefit reported for docetaxel applies to those with or without symptoms. Docetaxel may be considered for patients with signs of rapid progression or hepatic metastases despite lack of symptoms.</p> </div> |
|                                                                                                                                                                   | <p><b>ANMERKUNGEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A.</li> <li>Vergleichbar mit S3-Vorgehen.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>Horwich et al.</b><br/>Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5 v129-v133.</p> | <p><b>METASTATIC PROSTATE CANCER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Mitoxantrone</b> can be considered if there is a contraindication to docetaxel, but is inferior in palliation and does not prolong survival (LoE 1, GoR B). <ul style="list-style-type: none"> <li>In a large international multicentre stage III trial, two different schedules of docetaxel were compared with a combination of mitoxantrone and prednisolone. 1006 patients were recruited and randomized between weekly docetaxel at 30 mg/m<sup>2</sup> for 5 weeks out of every 6, 75 mg/m<sup>2</sup> with docetaxel every 3 weeks and mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks. Patients in all arms of the trial received prednisone. Median survival was 19.2 months in the 3-weekly docetaxel arm, 17.8 months in the weekly docetaxel arm and 16.3 months after mitoxantrone. Just under one quarter treated with docetaxel had a significant improvement in quality of life. The conclusion was that 3-weekly docetaxel was superior to the other treatments in its palliative effects and in prolongation of survival.</li> </ul> </li> <li><b>Radioisotope</b> therapy with strontium-89 or samarium-153 should be considered for patients with painful bone metastases from castration-refractory disease (LoE 1, GoR B).</li> <li>Intravenous <b>bisphosphonates</b> should be considered for patients with bone pain resistant to palliative radiotherapy and conventional analgesics (LoE 1, GoR B).</li> </ul> <p><b>ANMERKUNGEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A.</li> </ul>                                               |
|                                                                                                                                                                   | <p><b>CASTRATION-REFRACTORY PCA (CRPC)</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Heidenreich et al.</b><br>EAU Guidelines on Prostate cancer.<br>Stand: Juni 2010. | <b>Androgen deprivation in castration-independent PCa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Continued testicular androgen suppression has a minimal overall effect in CRPC. The recommendation to continue androgen deprivation therapy with LHRH analogues, despite PSA progression, is based on 1 RCT. This study demonstrated significantly lower survival rates in patients without complete androgen blockade. However, these data have been challenged by two recent trials that showed only a marginal survival benefit for patients remaining on LHRH analogues during second- and third-line therapies (<i>abgeleitet aus einer Phase II Studie und einer retrospektiven Studie</i>).</li> <li>However, in the absence of prospective data, the modest potential benefits of a continuing castration outweigh the minimal risk of treatment. Androgen suppression should therefore be continued indefinitely in CRPC patients.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                      | <b>Cytotoxische Therapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Docetaxel-based chemotherapy compared to mitoxantrone + prednisone therapy:</b> A significant improvement in median survival of about 2 months occurred with docetaxel-based chemotherapy compared to mitoxantrone + prednisone therapy. Pain relief was similar in both groups, though side-effects occurred significantly more often with docetaxel than with mitoxantrone. (<i>Basiert auf 2 RCTs</i>).</li> <li><b>Mitoxantrone combined with corticosteroids vs. hydrocortisone:</b> No differences were observed with regard to survival, PSA response, and median time to progression. However, the QoL was significantly improved in the combination arm compared to hydrocortisone. (<i>Basiert auf 1 RCT</i>).</li> <li><b>Mitoxantrone + prednisone versus prednisone:</b> significant benefit in pain reduction in the combination group (29%) versus prednisone alone (12%, <math>p = 0.01</math>). duration of palliation was longer in patients who received mitoxantrone (43 weeks vs 18 weeks, <math>p &lt; 0.0001</math>) (<i>Basiert auf 1 RCT</i>).</li> <li><b>Cabazitaxel, + prednisone versus mitoxantrone + prednisone:</b> (1 RCT, 755 CRPC Patienten): <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Survival:</b> Patients in the cabazitaxel arm experienced a significantly increased overall survival of 15.1 versus 12.7 months (<math>p &lt; 0.0001</math>) in the mitoxantrone arm. The cabazitaxel treatment arm also showed significant improvement in progression-free survival (2.8 vs 1.4 months, <math>p &lt; 0.0001</math>).</li> <li><b>Response rate:</b> Patients in the cabazitaxel arm experienced a significantly increased objective response rate (14.4% vs 4.4%, <math>p &lt; 0.005</math>), and PSA response rate (39.2% vs 17.8%, <math>p &lt; 0.0002</math>).</li> <li><b>Adverse events:</b> Treatment-associated WHO grade 3-4 side-effects developed significantly more often in the cabazitaxel arm, particularly hematological (68.2% vs 47.3%, <math>p &lt; 0.0002</math>) and non-haematological toxicities (57.4% vs 39.8%, <math>p &lt; 0.0002</math>).</li> </ul> </li> </ul> |
|                                                                                      | <b>Knochenmetasen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Radiotherapy:</b> External beam radiotherapy is highly effective, even as single fraction. (<i>Basiert auf 1 RCT</i>).</li> <li><b>Radioisotopes:</b> strontium-89 and samarium-153 can partially or completely decrease bone pain in up to 70% of patients, but should not be given too late when pain is intractable.</li> <li><b>Bisphosphonates:</b> Currently, bisphosphonates can be proposed to patients with HRPc bone metastases to prevent skeletal complications, even if the best dosing interval is unclear. At present, it is every 3 weeks or less. The toxicity, e.g. jaw necrosis, of these drugs, especially aminobisphosphonate, must always be kept in mind. (<i>Basiert auf 1 RCT</i>).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                      | <b>RECOMMENDATIONS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>In patients with symptomatic osseous metastases due to CRPC, <b>either docetaxel or mitoxantrone with prednisone or hydrocortisone</b> are viable therapeutic options (GoR A).</li> <li>Second-line <b>docetaxel</b> should be considered in previously responding patients to docetaxel. Otherwise, treatment is tailored to the individual patient (GoR B).</li> <li>According to the positive results of a prospective randomised clinical phase III trial (LoE 1), <b>cabazitaxel</b> should be considered in the management of progressive CRPCA following docetaxel therapy (GoR A).</li> <li><b>Bisphosphonates</b> may be offered to patients with skeletal masses (mainly zoledronic acid has been studied) to prevent osseous complications. However, the benefits must be balanced against the toxicity of these agents, in particular jaw necrosis must be avoided (GoR A).</li> <li>Palliative treatments such as <b>radionuclides, external beam radiotherapy</b>, adequate use of analgesics should be considered early in the management of painful osseous metastases (GoR B).</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                        | <b>ANMERKUNGEN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Suchzeitraum der Literaturrecherche: bis Januar 2010.</li> <li>Mit S3-Vorgehen vergleichbar.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                        | <b>METASTATIC DOCETAXEL-REFRACTORY CRPC PATIENTS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>Continuing treatment with LHRH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reports of clinical experiences in men who have progressed on endocrine therapy, and have been treated with chemotherapy, have shown an increase in PSA levels, with a subsequent decrease when androgen deprivation was reinstituted, suggesting that a persistent population of hormone-sensitive tumor cells persists despite overall progressive disease.</li> <li>In the absence of prospective data, the current recommendation is to maintain androgen deprivation therapy with LHRH analogs indefinitely in patients with CRPC.</li> </ul> <p>➤ <b>Recommendation:</b> LHRH analogs should be continued in patients with CRPC (LoE: 3, GoR C).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>Climent et al.</b><br/>Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol <b>2012</b>; 83 (3): 341-52.</p> | <p><b>Secondary hormonal therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>After failure of complete androgen blockade in metastatic prostate cancer, there are several treatment options that can be offered to patients before moving on to chemotherapy. However, their impact has not been established in randomized clinical trials, and the reported responses have not shown to be long lasting. Therefore, these therapies should be reserved for asymptomatic or oligosymptomatic patients, or for those with major contraindications for chemotherapy.</li> </ul> <p>➤ <b>Recommendation:</b> Antiandrogen withdrawal should be considered in most patients with CRPC, except in symptomatic patients or in those who show a quick and aggressive progression (LoE 2b, GoR B).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Treatment options after docetaxel</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Abiraterone + prednisone vs placebo + prednisone in metastatic docetaxel-refractory CRPC patients (1 RCT, 1195):</b> Treatment with abiraterone resulted in a significant improvement in <u>overall survival</u> from 10.4 to 14.8 months (<math>p &lt; 0.0001</math>). Abiraterone therapy also yielded superior outcomes with respect to time to <u>PSA progression</u> (10.2 versus 6.6 months; <math>p &lt; 0.0001</math>), radiographic <u>progression-free survival</u> (5.6 versus 3.6 months; <math>p &lt; 0.0001</math>) and <u>PSA response rate</u> (29.1% versus 5.5%; <math>p &lt; 0.0001</math>). Several <u>grade 3–4 toxicities</u> were more frequent in abiraterone treated patients, including <u>fluid retention</u> (2.3% versus 1.0%), <u>hypokalemia</u> (3.8% versus 0.8%), <u>hypertension</u> (1.3% versus 0.3%) and <u>cardiac disorders</u> (4.1% versus 2.3%).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Recommendation:</b> Treatment with abiraterone should be considered for patients with metastatic CRPC following progression with docetaxel (LoE 1b, GoR A).</li> <li>• <b>Cabazitaxel + prednisone vs. mitoxantrone + prednisone in metastatic docetaxel-refractory CRPC patients (RCT, 750 patients):</b> Median overall survival was 15.1 months in the cabazitaxel group versus 12.7 months in the mitoxantrone group. This result corresponds to a 30% reduction in the <u>relative risk of death</u> (HR: 0.70; 95% CI: 0.59–0.83; <math>p &lt; 0.0001</math>). Median <u>progression-free survival</u> was 2.8 months in the cabazitaxel group and 1.4 months in the mitoxantrone group (HR: 0.74; 95% CI: 0.64–0.86; <math>p &lt; 0.001</math>). Patients treated with cabazitaxel had significantly higher rates of <u>tumor response</u> (14.4% versus 4.4%) and <u>PSA response</u> (39.2% versus 17.8%).</li> <li>➤ <b>Recommendation:</b> Cabazitaxel should be considered for the treatment of patients with metastatic CRPC with progressive disease after docetaxel-based treatment (LoE 1b, GoR A).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|  | <p><b>Docetaxel rechallenge und mitoxantrone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Docetaxel rechallenge:</b> In a prospective phase II study, patients who initially responded and then progressed after a period of biochemical remission of at least 5 months (range: 5–10 months), and who were not receiving corticosteroids before the rechallenge, were retreated with docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks plus oral prednisone 10 mg daily. The results were worse than previously reported in retrospective studies: a decrease of 50% in PSA levels was observed in 24.5% of patients, median progression-free survival was 5 months and the median overall survival since enrollment was 13 months. Despite these results, docetaxel rechallenge is considered an active treatment. The observed rate of severe neutropenia is lower than that described for cabazitaxel. Thus, rechallenge with docetaxel can be considered an option for patients who require chemotherapy but show significant cabazitaxel related toxicity.</li> <li>• <b>Mitoxantrone plus prednisone vs. cabazitaxel plus prednisone (1 RCT).</b> mitoxantrone plus prednisone was better tolerated but inferior to cabazitaxel plus prednisone in terms of overall survival. In this heavily pretreated population, mitoxantrone plus prednisone produced a PSA response rate in 18% of patients, and pain response in 8% of patients; median progression-free survival was 1.4 months and median overall survival was 12.7 months.</li> <li>➤ <b>Recommendation:</b> Alternative treatments after docetaxel and/or cabazitaxel and/or abiraterone include docetaxel rechallenge, mitoxantrone, oral cyclophosphamide or vinorelbine chemotherapy (LoE 2b, GoR B).</li> </ul> |
|  | <p><b>Knochenmetastasen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zoledronic acid vs. placebo (1 RCT, 643 patients):</b> more patients who received placebo suffered from skeletal-related events compared to those who received zoledronic acid at 4mg (44.2% versus 33.2%; difference: –11.0%; 95% CI: –20.3% to –1.8%; <math>p = 0.021</math>). Also, significantly fewer patients who received zoledronic acid at 4mg experienced a fracture (22.1% versus 33.1%, <math>p = 0.015</math>). Median time to the first skeletal-related event was longer in patients treated with zoledronic acid than in patients who received placebo (488 versus 321 days; <math>p = 0.01</math>).</li> <li>• <b>Denosumab vs. zoledronic acid (1 RCT, 1904 patients):</b> The median time to first on-study <u>skeletal-related event</u> was 20.7 months for denosumab compared with 17.1 months for zoledronic acid (HR: 0.82; 95% CI: 0.71–0.95; <math>p = 0.0002</math> for non-inferiority; <math>p = 0.008</math> for superiority). Serious <u>adverse events</u> were recorded in a similar proportion in both arms (63% in the denosumab arm versus 60% in the zoledronic acid arm). More events of <u>hypocalcemia</u> occurred in the denosumab group (121 [13%]) than in the zoledronic acid group (55 [6%]; <math>p &lt; 0.0001</math>). <u>Osteonecrosis of the jaw</u> occurred infrequently but more frequently in denosumab treated patients (22 [2%] versus 12 [1%]; <math>p = 0.09</math>).</li> <li>➤ <b>Recommendation:</b> For bone targeted treatments zoledronic acid (4 mg intravenously every 3–4 weeks) or denosumab (120 mg subcutaneously</li> </ul>                                                                                                       |



|                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>every 4 weeks; if approved by regulatory authorities) are recommended for the treatment of bone metastases in patients with CRPC to prevent bone complications (LoE 1b, GoR A).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p><b>Radionuclides and palliative treatments</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>When used after radiotherapy palliative treatment, strontium-89 has demonstrated a significant improvement of time to pain recurrence (LoE 1b, GoR A).</li> <li>In patients with castration-resistant disease and painful bone metastases, samarium SM 153 lexidronam offers pain relief and decreases analgesic consumption (LoE 1b, GoR A).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Fig. 1. Treatment algorithm for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.<br/>CT: chemotherapy; PSA: prostate-specific antigen. *Not approved for use by the European Medicines Agency.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p><b>ANMERKUNGEN</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Suchzeitraum der Literaturrecherche: from 1980 to February 2011</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Australian Cancer Network Management of Metastatic Prostate Cancer Working Party.</b> Clinical Practice Guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network(2010)</p> | <p><b>CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p><b>Hormone manipulations</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Data from large randomised studies are limited. No second-line hormone manipulation in an RCT has been clearly shown to lead to an improvement in overall survival. A minority of patients have prolonged disease control with further hormone manipulations such as an anti-androgen or adrenal androgen suppression with ketoconazole and hydrocortisone. In one RCT, overall quality of life scores, pain scores and gastrointestinal symptom scores were significantly better with prednisone compared with flutamide (LoE 2).</li> <li>There is a sequence of actions that should be followed when a patient is shown to have progressive cancer on androgen deprivation therapy. First, confirm that the patient has a castrate level of testosterone if on an LHRH agonist therapy. If the patient is also on a nonsteroidal anti-androgen, this agent could be withdrawn and observed for the possibility of an anti-androgen withdrawal phenomenon. It is reasonable to trial further hormone manipulations if the patient is asymptomatic or minimally symptomatic prior to use of chemotherapy (e.g. docetaxel) (GoR C).</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p><b>Continuing LHRH agonists after the patient has become hormone refractory</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>There is insufficient evidence to make a recommendation as to whether a patient should continue LHRH agonist therapy once his disease has progressed while on androgen deprivation (GoR D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <div data-bbox="445 159 673 192" data-label="Section-Header"> <h2>Bisphosphonates</h2> </div> <div data-bbox="445 212 1407 1151" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Skeletal-related events:</b> Zoledronic acid (iv) 4mg three-weekly for 15 months significantly reduced skeletal-related events in men with asymptomatic or mildly symptomatic hormone refractory prostate cancer (LoE 2). <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Recommendation:</b> Zoledronic acid may be considered for the prevention of skeletal-related events in men with asymptomatic or mildly symptomatic hormone-resistant or castrate-resistant metastatic prostate cancer. Men, as part of the informed consent process, should be made aware that nine men will need to be treated for one to achieve a benefit, and that there is a risk of osteonecrosis of the jaw occurring during treatment. Dental review is advised and be sought before commencing treatment (GoR B).</li> </ul> </li> <li>• <b>Bone Pain:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>Zoledronic acid:</b> For men with initially asymptomatic or mildly symptomatic bone metastases, zoledronic acid has been shown to be associated with less bone pain at 21 and 24 months (LoE 2).</li> <li>o <b>Clodronate:</b> Three underpowered randomised controlled trials have failed to show a significant improvement in the control of metastatic bone pain over placebo either with clodronate alone or in combination with estramustine sulphate. A fourth study found a significant improvement with the addition of clodronate to mitoxantrone/prednisone only in a subgroup of men with moderate rather than mild baseline pain (LoE 2).</li> <li>o <b>Pamidronate disodium</b> has not been shown to be effective in controlling bone pain in metastatic prostate cancer, except in a subgroup of men with stable or falling analgesia in which a significant but modest benefit was observed in worst pain (LoE 2).</li> <li>➤ <b>Recommendation:</b> On the basis of the available evidence, bisphosphonates are not recommended for routine palliation of symptomatic bone disease in men, with hormone-resistant prostate cancer with a possible exception of zoledronic acid, where there is some evidence of a benefit in castrate-resistant men (GoR C).</li> </ul> </li> </ul> </div> <div data-bbox="445 1169 620 1202" data-label="Section-Header"> <h2>Radiotherapy</h2> </div> <div data-bbox="445 1220 809 1252" data-label="Section-Header"> <h3>External beam radiotherapy:</h3> </div> <div data-bbox="445 1258 608 1288" data-label="Section-Header"> <h4>Pain Control</h4> </div> <div data-bbox="445 1296 1399 1561" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>strontium 89.</b> Limited evidence suggests that strontium 89 is effective as a treatment for pain relief (LoE 2).</li> <li>• <b>samarium 153.</b> A small volume of low- to moderate-quality grade II consistent evidence suggests that samarium 153 is an effective treatment for relief of bone metastases pain (LoE 2). <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Recommendation:</b> Unsealed radioisotopes may be considered for the management of multifocal bone pain alongside other options of treatment in patients with hormone refractory prostate cancer (GoR C).</li> </ul> </li> </ul> </div> <div data-bbox="445 1565 654 1597" data-label="Section-Header"> <h4>Overall survival</h4> </div> <div data-bbox="445 1606 1402 1760" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Recommendation:</b> The impact of unsealed radioisotopes on overall survival in men with castrate-resistant metastatic prostate cancer is undefined. The relative roles of unsealed radioisotopes and the newer chemotherapeutic agents (e.g. taxanes) and bisphosphonates have also not been defined (Gor D).</li> </ul> </div> <div data-bbox="445 1765 625 1798" data-label="Section-Header"> <h4>Quality of life</h4> </div> <div data-bbox="445 1805 1407 2031" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There are few studies examining the effect of strontium 89 on quality-of-life endpoints and these are generally dissimilar in design and the examined endpoint. The design of these studies is not high quality. In studies that show some beneficial effect, the effects are modest at best, with many patients also exhibiting a worsening of quality-of-life endpoints (LoE 2).</li> <li>➤ <b>Recommendation:</b> It is not known what effect unsealed radioisotopes have on quality of life for men with metastatic prostate cancer (GoR C).</li> </ul> </div> <div data-bbox="445 2033 724 2069" data-label="Section-Header"> <h4>Side effects (toxicity)</h4> </div> <div data-bbox="445 2074 1351 2110" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>strontium 89.</b> At the doses administered, and in a population of patients</li> </ul> </div> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                      | <p>who were not pre-treated with chemotherapy, strontium 89 appears associated with mild haematological toxicity. The possibility of significant serious adverse events cannot be excluded by the published trials, compared with the use of best supportive care or localised radiation (LoE 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>samarium 153.</b> The limited evidence demonstrates that samarium 153 results in falls in white cell counts and platelets. However, in patients with adequate marrow reserve, the development of grade III or IV neutropaenia or thrombocytopaenia is uncommon (&lt;15%) and clinically significant toxicity is rare. There is no randomised evidence comparing samarium with other radioisotopes such as strontium (LoE 2).</li> <li>➤ <b>Recommendation:</b> Unsealed radioisotopes alone may be associated with higher haematological adverse events compared with supportive care or localised radiation, although overall these rates are low. Unsealed radioisotopes in combination with other treatments such as radiotherapy have higher rates of serious toxicity than radiotherapy alone. The toxicity of unsealed radioisotopes in combination with modern chemotherapy (taxanes) has not yet been defined and caution should be exercised if such combinations are considered (GoR C).</li> </ul> |
|                                                                                                                                      | <b>Chemotherapy</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Recommendation:</b> Docetaxel in combination with prednisone is appropriate in the first line setting to improve survival, pain and quality of life in good performance patients with castrate-resistant metastatic prostate cancer (GoR B).</li> <li>➤ <b>Recommendation:</b> The combination of mitoxantrone and prednisolone also offers palliative benefit but no survival benefit compared to docetaxel (GoR C).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                      | <b>ANMERKUNGEN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suchzeitraum der Literaturrecherche: Bis <b>April 2006</b></li> <li>• Mit S3-Vorgehen vergleichbar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).</b><br>Prostate cancer: diagnosis and treatment. London: NICE, 2009 | <b>CHEMOTHERAPIE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel is recommended, within its licensed indications, as a treatment option for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer only if their Karnofsky performance- status score is 60% or more.</li> <li>• It is recommended that treatment with docetaxel should be stopped: <ul style="list-style-type: none"> <li>- at the completion of planned treatment of up to 10 cycles, or</li> <li>- if severe adverse events occur, or</li> <li>- in the presence of progression of disease as evidenced by clinical or laboratory criteria, or by imaging studies.</li> </ul> </li> <li>• Repeat cycles of treatment with docetaxel are not recommended if the disease recurs after completion of the planned course of chemotherapy.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                      | <b>ÖSTROGENE UND STEROIDE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• A corticosteroid such as dexamethasone (0.5 mg daily) daily is recommended as thirdline hormonal therapy after androgen withdrawal and anti-androgen therapy for men with hormone-refractory prostate cancer (Evidenz aus Fallserien).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                      | <b>BISPHOSPHONATE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• The use of bisphosphonates to prevent or reduce the complications of bone metastases in men with hormone-refractory prostate cancer is not recommended.</li> <li>• Bisphosphonates for pain relief may be considered for men with hormone-refractory prostate cancer when other treatments (including analgesics and</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>palliative radiotherapy) have failed. The oral or intravenous route of administration should be chosen according to convenience, tolerability and cost (Aussage basiert auf einem RCT).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Strontium-89 should be considered for men with hormone-refractory prostate cancer and painful bone metastases, especially those men who are unlikely to receive myelosuppressive chemotherapy(Aussage basiert auf einem RCT).</li> </ul> |
|  | <b>ANMERKUNGEN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suchzeitraum der Literaturrecherche: Bis Juni 2007</li> <li>• Mit S3-Vorgehen vergleichbar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 08.01.2013

| Suchschritt | Suchfrage                                                                                                                                                   | Treffer |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #1          | MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees                                                                                                       | 2830    |
| #2          | (prostate OR prostatic):ti,ab,kw and (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma OR neoplasm* OR adenocarcinoma):ti,ab,kw                                     | 4182    |
| #3          | (#1 OR #2), from 2008 to 2013                                                                                                                               | 1013    |
| #4          | MeSH descriptor: [Bone Neoplasms] explode all trees and with qualifiers: [Secondary - SC]                                                                   | 565     |
| #5          | MeSH descriptor: [Spinal Neoplasms] explode all trees and with qualifiers: [Secondary - SC]                                                                 | 22      |
| #6          | MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees                                                                                                    | 3326    |
| #7          | skeletal or osseous or bone*:ti and metastat* or metastas* or event* or complication* or tumor* or tumour* or mass*:ti (Word variations have been searched) | 1031    |
| #8          | #4 or #5 or #6 or #7, from 2008 to 2013                                                                                                                     | 917     |
| #9          | #3 or #8                                                                                                                                                    | 1850    |

Cochrane Reviews [44]

14 Cochrane Reviews in Datenbank aufgenommen

Cochrane Library am 14.01.2013

| Suchschritt | Suchfrage                                                                                                                                                         | Treffer |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #1          | MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees                                                                                                             | 2830    |
| #2          | MeSH descriptor: [Bone Neoplasms] explode all trees and with qualifiers: [Secondary - SC]                                                                         | 565     |
| #3          | MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees                                                                                                          | 3326    |
| #4          | MeSH descriptor: [Spinal Neoplasms] explode all trees                                                                                                             | 52      |
| #5          | MeSH descriptor: [Spinal Cord Compression] explode all trees                                                                                                      | 86      |
| #6          | prostate:ti,ab,kw or prostatic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                                                                      | 6451    |
| #7          | cancer*:ti,ab,kw or neoplasm*:ti,ab,kw or carcinoma*:ti,ab,kw or adenocarcinoma*:ti,ab,kw or tumor* or tumour*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)      | 69485   |
| #8          | #6 and #7                                                                                                                                                         | 4184    |
| #9          | #1 or #8                                                                                                                                                          | 4184    |
| #10         | independent:ti,ab,kw or independence:ti,ab,kw or resistant:ti,ab,kw or resistance:ti,ab,kw or refractory:ti,ab,kw (Word variations have been searched)            | 45307   |
| #11         | hormone:ti,ab,kw or androgen:ti,ab,kw or castrate:ti,ab,kw or castration:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                            | 23658   |
| #12         | #10 and #11                                                                                                                                                       | 2597    |
| #13         | #9 and #12                                                                                                                                                        | 499     |
| #14         | #2 or #3 or #4 or #5                                                                                                                                              | 3919    |
| #15         | skeletal:ti,ab,kw or osseous:ti,ab,kw or bone*:ti,ab,kw or spine:ti,ab,kw or spinal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                 | 33547   |
| #16         | metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or mass* or tumor* or tumour*:ti,ab,kw or event*:ti,ab,kw or complication*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 126722  |
| #17         | #15 and #16                                                                                                                                                       | 9592    |
| #18         | #17 or #14                                                                                                                                                        | 12762   |

| Suchschritt | Suchfrage                                                                     | Treffer |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #19         | #18 and #9                                                                    | 604     |
| #20         | #19 or #13: from 2008 to 2013                                                 | 187     |
| #21         | metastat*.ti,ab,kw or metastas*.ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 11226   |
| #22         | skeletal-related*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)               | 92      |
| #23         | skeletal event*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)                 | 289     |
| #24         | spinal cord compression.ti,ab,kw (Word variations have been searched)         | 196     |
| #25         | bony metastas*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)                  | 32      |
| #26         | #15 and #21                                                                   | 1542    |
| #27         | #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #14: from 2008 to 2013                     | 1016    |
| #28         | #20 or #27                                                                    | 1107    |

Other Reviews [131] | Technology Assessments [66] |

MEDLINE (PubMed) am 14.01.2013

| Suchschritt | Suchfrage                                                                                                                                                                                                           | Treffer |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #3          | Search prostatic neoplasms[MeSH Terms]                                                                                                                                                                              | 83164   |
| #4          | Search (prostate[Title/Abstract]) OR prostatic[Title/Abstract]                                                                                                                                                      | 129127  |
| #5          | Search (((((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract])                        | 1826530 |
| #6          | Search (#4) AND #5                                                                                                                                                                                                  | 93816   |
| #7          | Search (#3) OR #6                                                                                                                                                                                                   | 108673  |
| #8          | Search (((independent[Title/Abstract]) OR independence[Title/Abstract]) OR resistant[Title/Abstract]) OR resistance[Title/Abstract]) OR refractory[Title/Abstract]                                                  | 1178892 |
| #9          | Search (((hormone[Title/Abstract]) OR androgen[Title/Abstract]) OR castrate[Title/Abstract]) OR castration[Title/Abstract]                                                                                          | 327623  |
| #10         | Search (#8) AND #9                                                                                                                                                                                                  | 36597   |
| #11         | Search (#10) AND #7                                                                                                                                                                                                 | 8578    |
| #12         | Search (((("Bone Neoplasms/secondary"[Majr]) OR "Neoplasm Metastasis"[Majr]) OR "Spinal Neoplasms"[Majr]) OR "Spinal Cord Compression"[Majr])                                                                       | 51958   |
| #13         | Search (((((skeletal[Title/Abstract]) OR osseous[Title/Abstract]) OR bone*[Title/Abstract]) OR spine[Title/Abstract]) OR spinal[Title/Abstract])                                                                    | 807557  |
| #14         | Search ((((((metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR mass*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR event*[Title/Abstract]) OR complication*[Title/Abstract]) | 2510778 |
| #15         | Search (#13) AND #14                                                                                                                                                                                                | 171317  |
| #16         | Search (#12) OR #15                                                                                                                                                                                                 | 210701  |
| #17         | Search (#7) AND #16                                                                                                                                                                                                 | 8249    |
| #18         | Search (metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]                                                                                                                                                     | 286112  |
| #19         | Search (#13) AND #18                                                                                                                                                                                                | 33549   |
| #20         | Search skeletal-related*[Title/Abstract]                                                                                                                                                                            | 585     |
| #21         | Search skeletal event*[Title/Abstract]                                                                                                                                                                              | 150     |
| #22         | Search spinal cord compression[Title/Abstract]                                                                                                                                                                      | 3906    |
| #23         | Search bony metastas*[Title/Abstract]                                                                                                                                                                               | 713     |
| #24         | Search (((((#19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #12                                                                                                                                                             | 77438   |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| #25 | Search (#11) OR #17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 15640  |
| #26 | Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))) | 139764 |
| #27 | Search (#25) AND #26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 184    |
| #30 | Search (#11) OR #17 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 275    |
| #31 | Search (#27) OR #30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 351    |
| #32 | Search (#27) OR #30 Filters: published in the last 5 years                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 188    |
| #33 | Search (#24) AND #26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 540    |
| #35 | Search (((#19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #12 Filters: Meta-Analysis; Technical Report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 163    |
| #36 | Search (#33) OR #35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 608    |
| #37 | Search (#33) OR #35 Filters: published in the last 5 years                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 340    |
| #38 | Search (#37) NOT #32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 297    |

#32 und #38 in Datenbank aufgenommen

#### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 08.01.2013

| Suchschritt | Suchfrage                                                                                                 | Treffer |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #2          | Search "Prostatic Neoplasms"[Mesh]                                                                        | 83026   |
| #3          | Search (prostate OR prostatic) AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma) | 111074  |
| #4          | Search (#2) OR #3                                                                                         | 111074  |
| #5          | Search guideline*[Title]                                                                                  | 44428   |
| #6          | Search (#4) AND #5                                                                                        | 306     |
| #8          | Search (#2) OR #3 Filters: Practice Guideline; Guideline                                                  | 193     |
| #9          | Search (#6) OR #8                                                                                         | 416     |
| #10         | Search (#6) OR #8 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2013/12/31                                 | 179     |

#10 20 Treffer in Datenbank aufgenommen

| Suchschritt | Suchfrage                                                                                                                                           | Treffer |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #5          | Search (("Bone Neoplasms"[Majr] OR "Neoplasm Metastasis"[Majr] OR "Spinal Neoplasms"[Majr]                                                          | 105120  |
| #6          | Search ((skeletal[Title]) OR osseous[Title]) OR bone*[Title]                                                                                        | 251456  |
| #7          | Search ((((((metastat*[Title]) OR metastas*[Title]) OR mass*[Title]) OR tumor*[Title]) OR tumour*[Title]) OR event*[Title]) OR complication*[Title] | 723538  |
| #8          | Search (#6) AND #7                                                                                                                                  | 20736   |

|     |                                                                             |        |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|--------|
| #9  | Search (#5) OR #8                                                           | 114778 |
| #10 | Search guideline*[Title]                                                    | 44438  |
| #11 | Search (#9) AND #10                                                         | 91     |
| #12 | Search (#5) OR #8 Filters: Practice Guideline                               | 81     |
| #13 | Search (#5) OR #8 Filters: Practice Guideline; Guideline                    | 87     |
| #14 | Search (#11) OR #13                                                         | 146    |
| #15 | Search (#11) OR #13 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2013/12/31 | 52     |

#15 2 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip, ÄZQ, DAHTA und Onkopedia, sowie auf den Internetseiten des GBA, IQWiG, NICE, ESMO, NCCN und HSC-NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „prostate cancer“ und „bone metastases“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 781 Quellen.

## Literatur:

**Australian Cancer Network Management of Metastatic Prostate Cancer Working Party.** Clinical Practice Guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer. Sydney: Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, 2010.

**Climent MA, Piulats JM, Sanchez-Hernandez A, Arranz JA, Cassinello J, Garcia-Donas J, Gonzalez del AA, Leon-Mateos L, Mellado B, Mendez-Vidal MJ, Perez-Valderrama B.** Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 83 (3): 341-52.

**Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0-1. Aktualisierung 2011. Stand: September, 2011. AWMF Leitlinien-Register Nr 043-022OL [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf), Zugriff am 09.07.2012.

**Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, Stewart F, Todd R, Mowatt G.** Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: Systematic review and network meta-analysis. Eur J Cancer 2013; 49 (2): 416-30.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abirateronacetat. Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Cabazitaxel. Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012.

**Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Matveev V, Mason M, Mottet N, Schmidt H, Wiegel T, Zattoni F.** EAU Guidelines on Prostate cancer. Stand: 2010. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>, Zugriff am 21.04.2011.

**Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V.** Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v129-v133.



**Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S.** Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012; 48 (16): 3082-92.

**Machado M, Cruz LS, Tannus G, Fonseca M.** Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther* 2009; 31 (5): 962-79.

**National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 1.2013. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf), Zugriff am 07.01.2012.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Prostate cancer: diagnosis and treatment. London: NICE, 2009.

**Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME.** Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013; 39 (1): 97-104.

**Sun L, Yu S.** Efficacy and Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2012. Oct 8 [Epub ahead of print].

**Working group of the Clinical Practice Guideline on Prostate Cancer Treatment.** Clinical practice guideline for prostate cancer treatment. Madrid: National Plan for the NHS of the MSC Aragon Institute of Health Sciences(I+CS), 2008 Clinical Practice Guidelines in the NHS I+CS No 2006/02.

**Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt TJ, Mason M.** Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Stand: 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (4): CD006250.

**Zhu M, Liang R, Pan LH, Huang B, Qian W, Zhong JH, Zheng WW, Li CL.** Zoledronate for Metastatic Bone Disease and Pain: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Med* 2012. Dec 28 [Epub ahead of print].