

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Prostatakarzinom)

Vom 17. Oktober 2019

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Radium-223-dichlorid (Xofigo®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

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

Radium-223-dichlorid als Wirkstoff des Arzneimittels Xofigo® wurde erstmals am 1. Januar 2014 in den Verkehr gebracht. Mit Beschluss vom 1. November 2018 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für den Wirkstoff Radium-223-dichlorid veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der klinischen Studie ERA-223 und einer damit verbundenen Änderung des zugelassenen Anwendungsgebietes von Radium-223-dichlorid mit Beschluss der EU-Kommission vom 28. September 2018 veranlasst.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Radium-223-dichlorid ist der 2. April 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 6 VerfO am 1. April 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Radium-223-dichlorid nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist (siehe Abschnitt 4.4).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist

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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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.
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, sind nicht berücksichtigt.

- Zytostatika: Docetaxel, Cabazitaxel, Mitoxantron, Estramustin
- Glucocorticoide: Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason

zu 2. Eine Strahlentherapie kommt als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung des Prostatakarzinoms:

- Abirateronacetat – Beschluss vom 29. März 2012
- Abirateronacetat – Beschluss vom 4. Juli 2013
- Radium-223-dichlorid – Beschluss vom 19. Juni 2014
- Enzalutamid – Beschluss vom 20. Februar 2014
- Enzalutamid – Beschluss vom 18. Juni 2015
- Cabazitaxel – Beschluss vom 29. März 2012

Beschlüsse über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind):

- Protonentherapie beim Prostatakarzinom

zu 4. Die Evidenz für Patienten, welche bereits zwei vorherige systemische Therapien zur Behandlung des mCRPC erhalten haben, ist insgesamt sehr limitiert. In vorliegenden, aktuellen Leitlinien wird ausschließlich in einer Leitlinie² auf eine mögliche weitere auf

² Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Prostate cancer; Version 6 [online]. 03.2015. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015

die zweite folgende Therapielinie abgestellt. In dieser wird die Auswahl der Therapieoption bestimmt auf Basis der bereits zuvor angewendeten Arzneistoffe. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hoben medizinische Fachgesellschaften und Experten deutlich den klinischen Stellenwert einer aktiven systemischen Therapie innerhalb der 3. Therapielinie hervor, welche auch durch die Zulassung neuer zielgerichteter Therapieoptionen innerhalb der letzten Jahre ermöglicht wird. Die Auswahl der angewendeten Therapieoption orientiert sich dabei am Erfolg sowie der Verträglichkeit der jeweiligen Vortherapien. Somit wird für Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Patienten, für die laut Anwendungsgebiet keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist, kommt per Definition nur Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aus den Leitlinien geht eine starke Empfehlung hinsichtlich einer adäquaten symptomatischen Therapie, beispielsweise von Knochenmetastasen, vor. Somit wird BSC, d.h. insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Radium-223-dichlorid als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist, ist

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

Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des im vorliegenden Verfahren in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts einer weiteren aktiven, systemischen Therapie nach zwei vorherigen Therapielinien.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung nicht erforderlich, da vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren ebenfalls die mit vorliegendem Beschluss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wurde.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet

Für erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Zur Ableitung des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer eine retrospektive vergleichende Datenanalyse der Flatiron Health Datenbank vorgelegt. Es wurden Daten zum Gesamtüberleben unter Therapie mit Radium-223-dichlorid im Vergleich zu den Wirkstoffen Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid betrachtet. Weiterhin stellte der pharmazeutische Unternehmer Daten zu weiteren Endpunkten der 1-armigen Studien PARABO und REASSURE sowie die Zulassungsstudie ALSYMPCA dar.

In der direkt vergleichenden Zulassungsstudie ALSYMPCA wird eine Therapie mit Radium-223-dichlorid mit Best-Supportive-Care verglichen. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Weiterhin entspricht die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation nicht der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation, welche mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben. Die Daten der 1-armigen Studien PARABO und REASSURE sowie die retrospektive Datenanalyse der Flatiron Health Datenbank sind ebenfalls nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier somit keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

Der Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, ist somit nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist

Für erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Zur Ableitung des Zusatznutzens stellte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie ALSYMPCA dar, welche bereits die Grundlage des Beschlusses des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Radium-223-dichlorid bildete (Beschluss vom 19. Juni 2014). Bei der Studie ALSYMPCA handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in welcher Radium-223-dichlorid + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Es waren Patienten eingeschlossen, die bereits mit Docetaxel behandelt worden waren oder für die eine Therapie mit Docetaxel nicht indiziert war bzw. diese

Therapie ablehnten. Durch die Zulassung neuer Wirkstoffe (Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid) hat sich die Therapiesituation grundlegend verändert. Somit ständen den Patienten der ALSYMPCA-Studie heute weitere Therapieoptionen in der Vortherapie zur Verfügung. Die Ergebnisse der Studie ALSYMPCA sind in der Folge nicht auf die heutige Therapiesituation übertragbar. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier somit keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde von der EMA mit der Durchführung einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase IV-Studie in der zugelassenen Indikation beauftragt. Diese Studie befindet sich laut Information des pharmazeutischen Unternehmers derzeit noch in der Planung bzw. Abstimmung mit der EMA.

Der Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist, ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Radium-223-dichlorid aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 (5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 1 Verfo) nach Einschränkung der Zulassung.

Das neue Anwendungsgebiet nach Zulassungseinschränkung vom 28. September 2018 lautet:

Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist.

In der Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet
- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel

Der pharmazeutische Unternehmer stellte eine retrospektive vergleichende Datenanalyse der Flatiron Health Datenbank sowie Daten der 1-armigen Studien PARABO und REASSURE sowie der Zulassungsstudie ALSYMPCA dar. Es liegen keine Ergebnisse aus

direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.

Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

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

Der pharmazeutische Unternehmer stellte die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie ALSYMPCA dar, in welcher Radium-223-dichlorid + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Diese lag bereits der ersten Nutzenbewertung zugrunde.

Durch die Verfügbarkeit neuer Arzneistoffe zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich die Therapiesituation grundlegend verändert. Folglich ständen den in der ALSYMPCA-Studie eingeschlossenen Patienten heute weitere Therapieoptionen in der Vortherapie zur Verfügung. Somit sind die Ergebnisse der ALSYMPCA-Studie nicht auf die heutige, stark veränderte Therapiesituation übertragbar.

Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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. Die Berechnung ist jedoch mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Zum einen wurden ausschließlich Patienten ab der 3. Therapielinie betrachtet. Somit bleiben Patienten im Anwendungsgebiet von Radium-223-dichlorid unberücksichtigt, für die keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist. Weitere Unsicherheiten bestehen in Bezug auf die zugrunde gelegte Basispopulation sowie die Auswertungen der kommerziellen Datenbank. Ebenso wurde keine Einschränkung auf Patienten mit viszeralen Metastasen durchgeführt.

2.3 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: 26. August 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Radium-223-dichlorid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit 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.

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. September 2019).

Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Radium-223-dichlorid	1 x in 4-wöchigem Abstand	6 Zyklen	1	6
LHRH-Analogon				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LHRH-Analogon				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich,	2	1	2

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
	alle 6 Monate			
Enzalutamid + LHRH-Analogon				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LHRH-Analogon				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon				
Cabazitaxel	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon				
Docetaxel	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße eines männlichen Erwachsenen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,79 m, durchschnittliches Körpergewicht: 85 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

³ Statistisches Bundesamt: Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung, Wiesbaden 2018. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Radium-223-dichlorid	55 kBq / kg KG	4.675 kBq	1 ILO mit 6.600 kBq	6	6 ILO mit 6.600 kBq
LHRH-Analogon					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon					
Abirateronacetat	1.000 mg	1.000 mg	2 x 500 mg	365	730 x 500 mg
Prednisolon oder Prednison	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LHRH-Analogon					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + LHRH-Analogon					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1.460 x 40 mg
LHRH-Analogon					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon					
Cabazitaxel	51 mg	25 mg/m ² KG = 51 mg	1 x 60 mg	17	17 x 60 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednisolon oder Prednison	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Docetaxel + Prednisolon oder Prednisolon					
Docetaxel	153 mg	75 mg/m ² KG = 153 mg	1 x 160 mg	17	17 x 160 mg
Prednisolon oder Prednison	5 mg	5 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Radium-223-dichlorid ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Erstattungsbetrag zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten zu Lasten der GKV
Zu bewertendes Arzneimittel					
Radium-223-dichlorid	1 ILO	4.685,00 €	-	-	5.575,15 €
Buserelin	2 FER	1.027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €

Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Abirateronacetat	56 FTA	3.518,41 €	1,77 €	0,00 €	3.516,64 €
Prednisolon 10 mg ⁴	100 TAB	17,48 €	1,77 €	0,51 €	15,20 €
Prednison 10 mg ⁴	100 TAB	20,90 €	1,77 €	0,00 €	19,13 €
Buserelin	2 FER	1.027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Enzalutamid	112 FTA	3.500,09 €	1,77 €	0,00 €	3.498,32 €
Cabazitaxel	1 IFK	3.964,24 €	1,77 €	223,13 €	3.739,34 €
Docetaxel	1 IFK	1.397,30 €	1,77 €	175,44 €	1.220,09 €
Prednisolon 5 mg ⁴	100 TAB	15,10 €	1,77 €	0,32 €	13,01 €
Prednison 5 mg ⁴	100 TAB	16,41 €	1,77 €	0,43 €	14,21 €
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten, IFK = Konzentrat zur Herstellung eine Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu

⁴ Festbetrag

bewertenden Arzneimittels gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Anwendung eines Radionuklids gegeben.

Für die Radionuklidtherapie liegt eine GOP des EBM vor (GOP 17372). Zudem liegt für Sachkosten, die in der Anwendung von Radium-223-dichlorid gemäß StrlSchV sowie dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) entstehen eine GOP des EBM vor (GOP 40582). In der Kostenpauschale 40582 sind die Kosten für Radium-223-dichlorid nicht enthalten.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten / Einheit	Anzahl / Patient / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Radium-223-dichlorid	Zusatzpauschale Radionuklidtherapie (GOP 17372)	35,39 €	6	212,34 €
	Kostenpauschale Radium-223-dichlorid (GOP 40582)	65,00 €	6	390,00 €

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

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 1. April 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Radium-223-dichlorid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. April 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Juli 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. August 2019 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 24. September 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. August 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. September 2019 18. September 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken