

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Radium-223-dichlorid (Xofigo<sup>®</sup>)*

Bayer Vital GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 02.04.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) aus Studie FLATIRON.....	15
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) aus Studie PARABO und REASSURE.....	15
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie ALSYMPCA gemäß Beschluss des G-BA vom 19.06.2014.....	16
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3L	Dritte Linie
≥3L	Ab der dritten Linie
AD	Absolute Differenz
ALP	Alkalische Phosphatase
ALSYMPCA	ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAYER	Bayer Vital GmbH
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form (Fragebogen)
BSC	Best Supportive Care (beste unterstützende Behandlung)
bspw.	Beispielsweise
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EAU	European Association of Urology
EQ-5D	European Quality of Life Group Questionnaire 5D
EQ-VAS	European Quality of Life Group Questionnaire Visual Analogue Scale
EU	Europäische Union
FACT-BP	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Pain
FACT-P	Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate (funktionelle Bewertung der Tumorthherapie - Prostata)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon (Luteinizing Hormone-Releasing-Hormone)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
µm	Mikrometer
mCRPC	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
N	Gesamtzahl an Patienten
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARABO	PAin evaluation in RAdium-223 treated mCRPC patients with BOne metastases – a non-interventional study in nuclear medicine centers
PSMA	Prostate-Specific Membrane Antigen (prostataspezifisches Membran-Antigen)
Ra-223	Radium-223-dichlorid
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REASSURE	Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation
RR	Relatives Risiko
SAPV	Spezielle ambulante palliative Versorgung
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SSE	Symptomatic Skeletal Event (symptomatisches skelettbezogenes Ereignis)
ST	Systemische Therapie
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (internationale Vereinigung gegen Krebs)
U/l	Units per Liter
vs.	Versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bayer Vital GmbH
<b>Anschrift:</b>	Gebäude K56 51366 Leverkusen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Hr. Michael Meinhardt
<b>Position:</b>	Market Access Manager
<b>Adresse:</b>	Gebäude K56 51366 Leverkusen
<b>Telefon:</b>	+49 214 30 63338
<b>Fax:</b>	+49 214 30 68406
<b>E-Mail:</b>	michael.meinhardt@bayer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bayer Pharma AG
<b>Anschrift:</b>	13342 Berlin

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Radium-223-dichlorid</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Xofigo®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>V10XX03</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Radium-223-dichlorid (Ra-223) ist ein „ $\alpha$ -Radiopharmazeutikum“ zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Das als intravenöse Injektion zu applizierende,  $\alpha$ -Strahlung emittierende Radioisotop Ra-223 wird aufgrund seiner calciummimetischen Eigenschaften hauptsächlich in das Hydroxylapatitgerüst sich neu bildender Knochensubstanz eingebaut. Da in Knochenmetastasen ein stark erhöhter Abbau und Aufbau von Knochensubstanz stattfindet, wirkt Ra-223 gezielt auf Tumorzellen in Knochenmetastasen und erzielt so eine hoch lokalisierte Tumorzellabtötung. Die Reichweite der  $\alpha$ -Strahlung beträgt weniger als  $<100\ \mu\text{m}$  bzw. zwei bis zehn Zelldurchmesser. Ihre lokal fokussierte Wirkung führt durch irreversible Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Doppelstrangbrüche zum Absterben der Tumorzellen.

Weitere Wirkstoffe mit dem Ziel der Verlängerung des Gesamtüberlebens im genannten Anwendungsgebiet sind Zytostatika (Docetaxel, Cabazitaxel) und Antiandrogene (Abirateronacetat, Enzalutamid). Diese Therapien wirken systemisch und besitzen ein breites Nebenwirkungsspektrum. Im Vergleich dazu zeichnet sich Ra-223 durch die auf Knochenmetastasen fokussierte Wirkung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit aus.

Zur Symptomkontrolle kommen Analgetika, Steroide, lokale perkutane Strahlentherapie, den Knochenstoffwechsel beeinflussende Substanzen wie Bisphosphonate sowie  $\beta$ -Strahlen emittierende Radionuklide wie z. B. Strontium, Samarium oder die Radioligandentherapie mit Lutetium-177-Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA) zur Anwendung.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon (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 <sup>b</sup> ).	13.11.2013 <sup>c</sup>	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut des Abschnitts 4.4 wird aufgrund des Umfangs hier nicht wiedergegeben. Dieser ist der Fachinformation von Xofigo<sup>®</sup> zu entnehmen.</p> <p>c: Das Datum bezieht sich auf die Erstzulassung von Xofigo<sup>®</sup>. Mit Datum vom 28. September 2018 wurde in Folge des Beschlusses der Europäischen Kommission aufgrund der ERA-223 Kombinationsstudie das Anwendungsgebiet von Xofigo<sup>®</sup> abgeändert, was zu einer Einschränkung der Zielpopulation führte. Andere Zulassungsbehörden bspw. in den USA, der Schweiz, Kanada, Australien und Japan haben lediglich die Kapitel mit Warnhinweisen und Kontraindikationen zu Xofigo<sup>®</sup> angepasst, die Indikation allerdings belassen.</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Entfällt

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	Erwachsene Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen ( <i>ST-Population</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid</b></li> </ul> Erwachsene Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <i>BSC-Population</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Best Supportive Care (BSC)</b></li> </ul>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Für die ST-Population sieht BAYER in Abhängigkeit einer patientenindividuellen Sequenzierung die systemischen Therapien Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) an und begründet dies wie folgt:

- Die Zulassung dieser systemischen Therapien ist linienübergreifend und umfasst somit auch die dritte und weitere Linien des mCRPC.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Leitlinien empfehlen den Einsatz systemischer Therapien in dritter Linie. In der Leitlinie der *European Association of Urology* (EAU) werden Enzalutamid, Abirateronacetat oder Cabazitaxel als mögliche Therapieoptionen des mCRPC in dritter Linie genannt.
- Gemäß internationaler und deutscher Versorgungsdaten wird bei der Mehrheit der Patienten nach zwei systemischen Therapien eine weitere systemische Therapie (Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid) mit dem Ziel der Lebensverlängerung durchgeführt.
- Für alle bei mCRPC indizierten systemischen Therapien (inkl. Ra-223) wurde die lebensverlängernde Wirksamkeit belegt. Die europäische Arzneimittelagentur hat für Ra-223 die lebensverlängernde Wirkung weiterhin bestätigt.

Für die BSC-Population sieht BAYER BSC als ZVT an. BSC wird als palliative Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Erhalt der Lebensqualität gewährleistet, jedoch ohne den Nachweis einer lebensverlängernden Wirksamkeit.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Basis der Analyse des medizinischen Zusatznutzens von Ra-223 in der vorliegenden Indikation bilden die nicht randomisierte, vergleichende Registerstudie FLATIRON (Ra-223 vs. andere systemische Therapien [Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid]), die nicht vergleichenden Kohortenstudien PARABO und REASSURE sowie die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ALSYMPCA.

Da für die ST-Population keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, werden die Studien FLATIRON, PARABO und REASSURE für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die ALSYMPCA Studie liegt der Bewertung der BSC-Population zugrunde.

### ST-Population

Für die ST-Population ergaben sich folgende für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse:

#### **Mortalität**

- Vergleichbares medianes Gesamtüberleben (OS) von 30,4 Monaten nach mCRPC-Diagnose (95%-KI [22,5; 40,5]) bzw. 11,1 Monaten ab Behandlungsbeginn 3L (95%-KI [6,4; 13,7]) unter Ra-223-Therapie gegenüber anderen systemischen Therapien in FLATIRON.
- PARABO und REASSURE lieferten vergleichbare mediane OS ab Behandlungsbeginn 3L wie FLATIRON (10,9 Monate (95%-KI [5,6; 14,1]) bzw. 11,0 Monate (95%-KI [10,1; 11,9])).

#### **Morbidität**

- Rückgang der Schmerzintensität anhand des BPI-SF-Fragebogens um über 30% (mittlerer Schmerz: -1,08 [1,68]; schlimmster Schmerz: -1,50 [2,07]) unter Ra-223-Therapie in PARABO.
- In PARABO und REASSURE betragen die Frakturraten in den 5- bzw. 6-monatigen Beobachtungszeiträumen <3% (PARABO: 1/42, REASSURE: 9/348). Dies entspricht

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

etwa der Häufigkeit pathologischer Frakturen in ALSYMPCA, wo sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko vs. Placebo fand (Ra-223: 3,7% vs. Placebo: 5,0%).

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)***

- In PARABO zeigte sich unter Ra-223-Therapie ein deutlicher Trend hin zu einer klinischen Verbesserung der Lebensqualität anhand des FACT-BP-Fragebogens (mittlere Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn: 5,63 [SD 9,34]; 95%-KI [-0,01; 11,28]).

***Sicherheit und Verträglichkeit***

- Im Rahmen von PARABO und REASSURE traten bei 40,5% (17/42) bzw. 38,8% (135/348) der Patienten unter Ra-223-Therapie unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad  $\geq 3$  auf. Diese Daten bestätigen das gute Sicherheitsprofil aus ALSYMPCA (UE CTCAE Grad  $\geq 3$ : 56,5% für Ra-223 vs. 62,5% für Placebo).

**BSC-Population**

Für die BSC-Population ergaben sich folgende für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse:

***Mortalität***

- Die ALSYMPCA-Studie zeigte mit einem medianen OS von 14,9 Monaten vs. 11,3 Monaten einen signifikanten Überlebensvorteil von Ra-223+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR: 0,70 [0,58; 0,83];  $p < 0,001$ ).

***Morbidität***

- Hinsichtlich der Schmerzentwicklung demonstrierte der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ in der ALSYMPCA-Studie einen signifikanten Vorteil von Ra-223 (HR: 0,59; 95%-KI [0,44; 0,79];  $p = 0,0004$ ). Dabei wurde der Median in der Ra-223+BSC-Gruppe nicht erreicht, während der Median der Placebo+BSC-Gruppe 5,8 Monate betrug.
- Die Häufigkeit von Frakturen in ALSYMPCA (Ra-223: 3,7% vs. Placebo: 5,0%; OR: 0,726; 95%-KI [0,371; 1,420];  $p = 0,349$ ) waren vergleichbar mit den Raten pathologischer Frakturen in PARABO und REASSURE. Die Daten deuten auf kein erhöhtes Frakturrisiko von Ra-223 gegenüber Placebo in der relevanten Zielpopulation hin.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)***

- Insgesamt zeigten die Patienten in der Ra-223+BSC-Gruppe in ALSYMPCA eine signifikant geringere Abnahme der HRQoL als Patienten der Placebo+BSC-Gruppe in allen herangezogenen Messinstrumenten (FACT-P-Gesamtscore, EQ-5D und EQ-VAS).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Sicherheit und Verträglichkeit**

- Die Daten erhoben in ALSYMPCA (UE CTCAE Grad  $\geq 3$ : 56,5% für Ra-223 vs. 62,5% für Placebo) entsprechen den Werten aus PARABO und REASSURE und lassen auf ein Sicherheitsprofil vergleichbar zu BSC schließen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) aus Studie FLATIRON

<b>Endpunkt</b> <i>Population</i> Systemische Therapie	<b>Median</b> <b>[95%-KI] Monate</b>	<b>ZVT vs. Ra-223</b> <b>HR [95%-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Gesamtüberleben (OS) ab Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose</b>		
Radium-223	30,4 [22,5; 40,5]	--
Abirateronacetat	29,2 [27,3; 34,5]	1,203 [0,684; 2,174]
Cabazitaxel	26,5 [23,2; 33,8]	1,346 [0,764; 2,432]
Docetaxel	28,2 [24,7; 32,6]	1,312 [0,803; 2,249]
Enzalutamid	34,4 [29,4; 41,8]	0,718 [0,409; 1,293]
Kombinationstherapie	26,0 [21,7; 34,6]	1,315 [0,78; 2,305]
<b>Gesamtüberleben (OS) ab Behandlungsbeginn 3L</b>		
Radium-223	11,1 [6,4; 13,7]	--
Abirateronacetat	12,3 [9,6; 15,4]	0,97 [0,553; 1,748]
Cabazitaxel	8,8 [6,3; 14,3]	1,182 [0,666; 2,148]
Docetaxel	9,1 [8,1; 11,1]	1,258 [0,77; 2,156]
Enzalutamid	16,2 [12,5; 21,1]	0,531 [0,3; 0,963]
Kombinationstherapie	9,8 [7,9; 13,2]	1,021 [0,605; 1,79]

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) aus Studie PARABO und REASSURE

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit</b>	
	<b>PARABO</b>	<b>REASSURE</b>
<b>Mortalität</b>		
<i>Gesamtüberleben (OS)</i> Ereignisanteil in %; Median in Monaten [95%-KI]	60,0 10,9 [5,6; 14,1]	70,1 11,0 [10,1; 11,9]
<b>Morbidität</b>		
<i>Schmerz (BPI-SF)</i> mittlere Veränderung zu Studienbeginn (SD)		
<i>Mittlerer Schmerz</i>	-1,08 (1,68)	Nicht zutreffend
<i>Schlimmster Schmerz</i>	-1,50 (2,07)	Nicht zutreffend
<i>Frakturen</i>	2,4	2,6

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit	
	PARABO	REASSURE
Ereignisanteil in %		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<i>FACT-BP Gesamtscore</i> mittlere Veränderung zu Studienbeginn (SD), [95%-KI]	5,63 (9,34) [-0,01; 11,28]	Nicht zutreffend
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>		
<i>Unerwünschte Ereignisse</i> Ereignisanteil in %	25 (59,5)	246 (70,7)
<i>Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥3</i> Ereignisanteil in %	17 (40,5)	135 (38,8)
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> Ereignisanteil in %	16 (38,1)	98 (28,2)

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie ALSYMPCA gemäß Beschluss des G-BA vom 19.06.2014

Endpunkt <sup>a</sup>	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit Ra-223+BSC vs. Placebo+BSC / p-Wert / Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität (HR [95%-KI]; mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</b>	
Gesamtüberleben (OS)	0,70 [0,58; 0,83] 14,9 vs. 11,3 <0,001 AD: +3,6 Monate
<b>Morbidität (HR [95%-KI]; mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</b>	
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)	0,66 [0,52; 0,83] 15,6 vs. 9,8 <0,001 AD: +5,8 Monate
Subgruppen nach Begleittherapie mit Bisphosphonaten	
Ja	0,49 [0,33; 0,74] 19,6 vs. 10,2 <0,001 AD: +9,4 Monate
Nein	0,77 [0,58; 1,02] 11,8 vs. 8,4 0,068

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt <sup>a</sup>	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit Ra-223+BSC vs. Placebo+BSC / p-Wert / Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (RR [95%-KI]; Anteil an Patienten mit Verbesserung<sup>c,d</sup> [%])</b>	
FACT-P Gesamtscore Szenario 1	1,77 [1,09; 2,86] 17,3 vs. 9,8 0,023 AD: +7,5%
Szenario 2	1,37 [0,94; 1,99] 22,1 vs. 16,3 0,099
<b>Verträglichkeit<sup>e</sup> (RR [95%-KI]; Ereignisanteil in %)</b>	
Unerwünschte Ereignisse (gesamt)	k. A. <sup>f</sup> 92,7 vs. 94,7
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,84 [0,73; 0,96] 45,2 vs. 53,8 0,014 AD: -8,6%
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4	0,91 [0,81; 1,03] 54,0 vs. 59,1 0,146
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,83 [0,62; 1,12] 16,0 vs. 19,3 0,238
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse UE Diarrhoe	1,68 [1,24; 2,28] 25,2 vs. 15,0 <0,001 AD: +10,2%
<p>a: Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A14-02).</p> <p>b: Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.</p> <p>c: Patienten mit einer Verbesserung im FACT-P-Total Score um <math>\geq 10</math> Punkte.</p> <p>d: 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>e: Ereignisse im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis wurden ausgeschlossen.</p> <p>f: Aufgrund des hohen Anteils in beiden Gruppen keine Angabe zu vergleichenden Effektmaßen.</p> <p>AD: Absolute Differenz; BSC: <i>Best Supportive Care</i> (beste unterstützende Behandlung); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse); FACT-P: <i>Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate</i> (funktionelle Bewertung der Tumorthherapie - Prostata); HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; <math>\mu</math>: Gesamtzahl an Patienten; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); RR: Relatives</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit Ra-223+BSC vs. Placebo+BSC / p-Wert / Absolute Differenz (AD)<sup>b</sup></b>
Risiko; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: G-BA-Beschluss zu Ra-223 vom 19.06.2014	

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht<sup>b</sup></b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	<i>ST-Population:</i> nein <i>BSC-Population:</i> ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mit Datum vom 28. September 2018 wurde in Folge des Beschlusses der Europäischen Kommission das Anwendungsgebiet von Xofigo<sup>®</sup> aufgrund von Sicherheitshinweisen in der Kombinationsstudie mit Abirateron (ERA-223 Studie) abgeändert, was zu einer

Einschränkung der Zielpopulation im Vergleich zur ursprünglichen Indikation mit Zulassung am 13. November 2013 führte.

Zu dieser neuen Zielpopulation sind bisher keine randomisierten oder nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt worden. Aus diesem Grund wurde zur Bewertung der ST-Population eine retrospektive vergleichende Datenanalyse in einer geschlossenen Datenbank beauftragt (FLATIRON), die Daten zum Gesamtüberleben von Ra-223 vs. der anderen systemischen Therapien liefert. Um Anhaltspunkte zu Endpunkten wie Schmerz, Frakturen, Lebensqualität und Sicherheit zu erhalten, wurde die beste verfügbare weitere Evidenz zu Patienten mit Ra-223 in den Linien  $\geq 3L$  herangezogen. Die beiden einarmigen Studien PARABO und REASSURE liefern Anhaltspunkte zu Nutzen und Sicherheit von Ra-223 in den Linien  $\geq 3L$ . Ergänzend erfolgt eine Gegenüberstellung mit den Daten der ALSYMPCA-Studie, die bereits im Rahmen der positiven Erstbewertung von Xofigo<sup>®</sup> berichtet wurde und welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ra-223+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC bei erwachsenen Patienten mit einem mCRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen belegt hat. Aus Sicht von BAYER lassen sich die Ergebnisse aus der ALSYMPCA-Studie auf die hier definierte BSC-Population übertragen, denn die ALSYMPCA-Studie umfasst die Patientenpopulation, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie „für keine andere systemische mCRPC-Therapie“ geeignet war.

Die dargestellten Studien besitzen bis auf die RCT ALSYMPCA aufgrund ihres Designs ein hohes Verzerrungspotential. Es wurden jedoch patientenrelevante Endpunkte betrachtet und diverse Subgruppenanalysen insbesondere zur Unterscheidung der Therapielinien  $\geq 3L$  durchgeführt, wie seitens des G-BA im Rahmen der Neubewertung gefordert. Die Operationalisierungen der Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte entsprechen den in klinischen Studien üblichen Standards. Ferner ermöglicht das Vorliegen mehrerer Studien zur gleichen Patientenpopulation darüber hinaus den Quervergleich der Zahlenwerte. Insgesamt sind die Daten konsistent.

### ***ST-Population***

Für die ST-Population zeigt sich in den Linien  $\geq 3L$  basierend auf den FLATIRON-Daten ein **vergleichbarer Nutzen** von Ra-223 gegenüber Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben. Die verfügbaren Daten aus PARABO deuten auf eine günstige Beeinflussung der Schmerzsymptomatik hin. Die Ergebnisse aus PARABO und REASSURE zu Frakturen und Sicherheit sind vergleichbar mit denen aus ALSYMPCA und weisen auf ein unauffälliges Sicherheitsprofil von Ra-223 hin. Insgesamt ist der Zusatznutzen von Ra-223 gegenüber Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid nicht belegbar.

### ***BSC-Population***

Die ALSYMPCA-Studie führte zum Zeitpunkt der Erstbewertung zu einem beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu BSC. Im Rahmen des Evidenztransfers dieser Daten für die hier betrachtete Zielpopulation ergibt sich ein **Zusatznutzen** von Ra-223 im Vergleich zu

BSC für die Endpunkte Gesamtüberleben, Schmerz und Lebensqualität, der sich aufgrund der damit einhergehenden Unsicherheit **nicht quantifizieren** lässt.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Beim Prostatakarzinom handelt es sich um eine Krebserkrankung des Mannes, bei der ein androgenabhängig wachsender Tumor in der Vorsteherdrüse (Prostata) entsteht. Die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms sind weitgehend unklar; ein anerkannter Risikofaktor ist steigendes Alter.

Die Zielpopulation von Ra-223 umfasst Prostatakarzinom-Patienten, ab der dritten Therapielinie oder die für andere verfügbare systemische Therapien ungeeignet sind, die sich im Stadium IV nach UICC befinden und symptomatische Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen aufweisen. Die Patienten haben bereits eine Hormontherapie erhalten und wurden unter dieser Therapie progredient, d. h. sind kastrationsresistent.

Knochenmetastasen treten bei mCRPC-Patienten mit einer Häufigkeit von 88% auf. Diese erscheinen häufig zuerst an den Knochen des Rumpfes, vor allem an der Wirbelsäule, später auch an anderen Stellen des Skeletts. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens skelettbezogener Ereignisse ist hoch. In der Folge können Betroffene an Schmerzen, Frakturen oder Rückenmarkskompressionen leiden.

Die Lebensqualität der Patienten wird, neben den skelettbezogenen Ereignissen, zusätzlich durch die Nebenwirkungen der Behandlungen, wie z. B. Hormontherapie und systemisch zytostatische Chemotherapie, beeinträchtigt.

Prostatakarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen haben im Vergleich zu Patienten ohne Knochenmetastasen eine deutlich geringere Lebenserwartung. Die Therapie für diese Patienten ist palliativ und konzentriert sich auf Lebensverlängerung, Symptomkontrolle sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

mCRPC-Patienten mit Knochenmetastasen weisen eine schlechte Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Darüber hinaus führen die Knochenmetastasen zu einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik und zu skelettbezogenen Ereignissen, wie z. B. Frakturen und Rückenmarkskompressionen. Die Lebensqualität ist insgesamt stark eingeschränkt.

Die bisher etablierten Therapieformen für mCRPC Patienten wirken

- entweder lebensverlängernd, dabei nicht gezielt und lokal auf Knochenmetastasen. Zusätzlich gehen diese Substanzen (Zytostatika und Antiandrogene) mit charakteristischen belastenden Nebenwirkungen einher,
- oder symptomlindernd, allerdings nicht lebensverlängernd.

Der therapeutische Bedarf für Patienten in der dritten Linie liegt somit in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, in der Reduktion der Morbidität sowie in der Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomlinderung und Vermeidung von Folgekomplikationen.

Ra-223 erfüllt diesen therapeutischen Bedarf. Mit Ra-223 steht ein spezifisch auf Knochenmetastasen wirkendes Arzneimittel zur Verfügung, das für diese Patientenpopulation als bisher einzige Therapieoption einen Überlebensvorteil erreicht und dabei gleichzeitig ein Nebenwirkungsprofil ähnlich der BSC-Therapie aufweist sowie die Lebensqualität verbessert.

In der aktuellen EAU-Guideline wird Ra-223 als einzige lebensverlängernde Substanz empfohlen, die gleichzeitig spezifisch auf Knochenmetastasen wirkt. Die hämatologische Toxizität wird als gering eingestuft.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	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; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen ( <i>ST-Population</i> ): <b>2.835 Patienten</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 ( <i>BSC-Population</i> ): <b>973 - 1.721 Patienten</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	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; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen ( <i>ST-Population</i> )	Kein Zusatznutzen belegbar	2.835
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <i>BSC-Population</i> )	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	973 - 1.721
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	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; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen ( <i>ST-Population</i> )  <b>Gesamtkosten:</b> Xofigo <sup>®</sup> -Monotherapie: 33.450,90 Euro Xofigo <sup>®</sup> in Kombination mit LHRH: 35.390,38 Euro	Xofigo <sup>®</sup> -Monotherapie: 94.833.302 Euro  Xofigo <sup>®</sup> in Kombination mit LHRH: 100.331.727 Euro
		Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <i>BSC-Population</i> )  <b>Gesamtkosten:</b> Xofigo <sup>®</sup> -Monotherapie: 33.450,90 Euro Xofigo <sup>®</sup> in Kombination mit LHRH: 35.390,38 Euro	Xofigo <sup>®</sup> -Monotherapie <sup>b</sup> : 32.547.726 Euro  Xofigo <sup>®</sup> in Kombination mit LHRH <sup>b</sup> : 60.906.844 Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
b: Als Minimum-Wert wurde die BSC Minimal-Population mit Xofigo <sup>®</sup> -Monotherapie für die Berechnung zu Grunde gelegt, als Maximum-Wert wurde die BSC Maximal-Population mit Xofigo +LHRH für die Berechnung zu Grunde gelegt.			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
max. 127.381.028
bis 161.238.571 Euro

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (BSC-Population)	Xofigo®-Monotherapie: 33.450,90 Euro  Xofigo® in Kombination mit LHRH: 35.390,38 Euro	Xofigo®-Monotherapie <sup>b</sup> : 32.547.726 Euro  Xofigo® in Kombination mit LHRH <sup>b</sup> : 60.906.844 Euro
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Als Minimum-Wert wurde die BSC Minimal-Population mit Xofigo®-Monotherapie für die Berechnung zu Grunde gelegt, als Maximum-Wert wurde die BSC Maximal-Population mit Xofigo®+LHRH für die Berechnung zu Grunde gelegt.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
max. 32.547.726 bis 60.906.844 Euro

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	<i>Abirateronacetat</i> + Prednisolon + (alternativ) Prednisolon + Beibehaltung der bestehenden Androgen-deprivation (LHRH-Analagon)	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; dies umfasst Patienten, die für eine	Gesamtkosten: 47.702,56- 48.236,39 Euro	Gesamtkosten: 135.236.745- 136.750.174 Euro

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
			systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen ( <i>ST-Population</i> )		
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	<i>Enzalutamid</i> + Beibehaltung der bestehenden Androgen-deprivation (LHRH-Analogen)	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; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen ( <i>ST-Population</i> )	Gesamtkosten: 47.133,72- 47.656,06 Euro	Gesamtkosten: 133.624.096- 135.104.930 Euro
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	<i>Cabazitaxel</i> + Prednisolon + (alternativ) Prednisolon	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach	Gesamtkosten: 63.624,25- 63.635,74 Euro	Gesamtkosten: 180.374.736- 180.407.331 Euro

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
			Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen ( <i>ST-Population</i> )		
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	<i>Docetaxel</i> + Prednisolon + (alternativ) Prednisolon	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; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen ( <i>ST-Population</i> )	Gesamtkosten: 22.691,33- 22.700,14 Euro	Gesamtkosten: 64.329.918- 64.354.898 Euro
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrations-	<i>Spezielle ambulante palliative</i>	Erwachsene Patienten mit metastasiertem	82.125 Euro	79.907.625- 141.337.125 Euro

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
	resistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	<i>Versorgung (SAPV)</i>	kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <i>BSC-Population</i> )		
A	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei systemischen Therapien.	<i>Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie</i>	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <i>BSC-Population</i> )	24.684 Euro	24.017.532-42.481.164 Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

In der aktuellen Fachinformation sind die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt.

In Anhang II-B der EU-Produktinformation zu den Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch wird auf die eingeschränkte ärztliche Verschreibungspflicht von Xofigo<sup>®</sup> hingewiesen. Xofigo<sup>®</sup> darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich und nach der Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt angewendet werden.

Anhang II-C der EU-Produktinformation gibt die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xofigo<sup>®</sup> wieder.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Xofigo<sup>®</sup> sind in Anhang II-D der EU-Produktinformation aufgeführt.

Ferner bestehen insbesondere die folgenden besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung (eine vollständige Übersicht ist Abschnitt 3.4 in Modul 3 zu entnehmen):

### ***Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon oder mit anderen systemischen Tumortherapien außer LHRH-Analoga***

Eine Zwischenanalyse einer klinischen Studie bei Chemotherapie-naiven Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und Krankheitsprogression mit Knochenmetastasen zeigte ein erhöhtes Risiko für Frakturen und einen Trend zu erhöhter Mortalität bei Patienten, die Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).

Daher ist Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### ***Behandlung von Patienten mit asymptomatischen oder leicht symptomatischen Knochenmetastasen***

Ein erhöhtes Sterbe- und Frakturrisiko wurde in einer klinischen Studie beobachtet, in der Xofigo zusätzlich zu Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon bei Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom angewendet wurde.

Der Nutzen einer Therapie mit Xofigo bei Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und nur asymptomatischen Knochenmetastasen wurde bisher nicht nachgewiesen. Die Anwendung von Xofigo bei Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und nur asymptomatischen Knochenmetastasen wird daher nicht empfohlen. Bei Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und leicht symptomatischen Knochenmetastasen ist der Therapienutzen sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen, da wahrscheinlich eine hohe osteoblastische Aktivität erforderlich ist, um einen Therapienutzen zu erzielen (siehe Abschnitt 5.1).

### ***Patienten mit einer geringen Anzahl von osteoblastischen Knochenmetastasen***

In klinischen Studien zeigten Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen und hatten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Eine vorab geplante Subgruppenanalyse ergab außerdem, dass das Gesamtüberleben bei Patienten mit Gesamt-ALP < 220 U/l nicht signifikant verbessert war. Deshalb wird die Behandlung mit Radium-223 bei Patienten mit einer geringen Menge an osteoblastischen Knochenmetastasen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

### ***Knochenfrakturen***

Xofigo erhöht das Risiko für Knochenfrakturen. In einer klinischen Studie bewirkte die Gabe von Xofigo zusätzlich zu Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon einen Anstieg der Inzidenz von Frakturen im Xofigo-Arm um etwa das Dreifache (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Ein erhöhtes Frakturrisiko wurde insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose sowie bei Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen festgestellt. Xofigo akkumuliert vermutlich in Bereichen mit hohem Knochenumsatz, wie z. B. an Stellen einer degenerativen Knochenerkrankung (Osteoporose) oder kürzlich aufgetretener (Mikro-)Fraktur, und erhöht dadurch das Risiko für Knochenfrakturen. Weitere Faktoren wie z. B. die gleichzeitige Anwendung von Steroiden können das Frakturrisiko weiter erhöhen. Vor Behandlungsbeginn mit Radium-223 sind der Knochenstatus (z. B. mittels Szintigraphie, Knochendichtemessung) sowie das Frakturrisiko des Patienten (z. B. Osteoporose, weniger als 6 Knochenmetastasen, das Frakturrisiko erhöhende Medikation, niedriger Body-Mass-Index) sorgfältig zu untersuchen und für mindestens 24 Monate engmaschig zu beobachten. Präventive Maßnahmen wie die Anwendung von Bisphosphonaten oder Denosumab sind in Betracht zu ziehen, bevor eine Behandlung mit Xofigo begonnen oder wieder aufgenommen wird (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit bereits hohem Frakturrisiko bei Behandlungsbeginn ist der Therapienutzen sorgfältig gegen das Risiko abzuwägen. Bei Patienten mit Knochenfrakturen müssen die Frakturen orthopädisch stabilisiert werden, bevor die Behandlung mit Xofigo begonnen oder wieder aufgenommen wird.