

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Radium-223-dichlorid (Xofigo[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.04.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Physikalische Eigenschaften von α - und β -Teilchen	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Radium-223-dichlorid zeigt einen auf Knochengewebe fokussierten Wirkmechanismus; modifiziert nach <i>Harrison et al.</i> 2013 (1)	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALSYMPCA	ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer
APCCC	Advanced Prostate Cancer Consensus Conference
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BSC	Best Supportive Care (beste unterstützende Behandlung)
bspw.	Beispielsweise
Ca	Carzinoma (Karzinom)
CYP	Cytochrom P450
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiation Therapy (externe Strahlentherapie)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
kBq	Kilobecquerel
KeV	Kiloelektronenvolt
LET	Linearer Energietransfer
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon (Luteinizing Hormone-Releasing-Hormone)
Lu	Lutetium
µm	Mikrometer
MBq	Megabecquerel
mCRPC	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MeV	Megaelektronenvolt
ml	Milliliter
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIS	Nicht-interventionelle Studie
PARABO	PAin evaluation in RAdium-223 (Xofigo [®]) treated mCRPC patients with BOne metastases – a non-interventional study in nuclear

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
	medicine centers
PGp	P-Glykoprotein
PSMA	Prostate-Specific Membrane Antigen (prostataspezifisches Membran-Antigen)
PZN	Pharmazentralnummer
Re	Rhenium
REASSURE	Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation
Sm	Samarium
Sr	Strontium

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Radium-223-dichlorid
Handelsname:	Xofigo®
ATC-Code:	V10XX03

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
1846638	EU/1/13/873/001	1.100 kBq/ml am Referenzdatum	eine Durchstechflasche (6 ml, entspricht 6,6 MBq Radium-223-dichlorid am Referenzdatum)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Radium-223-dichlorid ist ein therapeutisches, α -Strahlen emittierendes Radiopharmazeutikum, das durch seinen lokal begrenzten zytotoxischen Effekt gezielt auf osteoblastische Metastasen wirkt (1). Es gehört somit zu den „ α -Radiopharmazeutika“ und ist bisher als einziges dieser Arzneimittelklasse zugelassen für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, 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 Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon [LHRH]-Analoge) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist. Alphastrahler emittieren α -Strahlung, dessen hoher linearer Energietransfer zu Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Doppelstrangbrüchen in Tumorzellen führt, wodurch Zytotoxizität erzielt wird (2, 3).

Das α -Strahlen emittierende Radionuklid Radium-223 entsteht durch Zerfall von Actinium-227 über Thorium-227 (4). Radium-223-dichlorid ist ein zweiwertiges Kation mit biochemisch ähnlichem Verhalten wie Kalzium sowie andere Erdalkalimetalle und wird selektiv in Regionen mit sich neu bildendem Knochengewebe in der Hydroxyapatit-Matrix $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ eingelagert (4).

Radium-223-dichlorid wirkt durch Imitation von Calcium gezielt auf Tumorzellen bzw. Metastasen in Knochen, indem es Komplexe mit Hydroxylapatit bildet. Die Alphastrahlung hat eine Reichweite von weniger als $<100 \mu\text{m}$ bzw. von zwei bis zehn Zelldurchmessern (5, 6). Radium-223-dichlorid wird intravenös appliziert und über den Dünndarm ausgeschieden (1). Ganzkörpermessungen deuten darauf hin, dass sieben Tage nach der Injektion im Median 76% der angewendeten Radioaktivität aus dem Körper ausgeschieden wurde (3).

Die folgende Abbildung 1 zeigt den Wirkmechanismus von Radium-223-dichlorid (1).

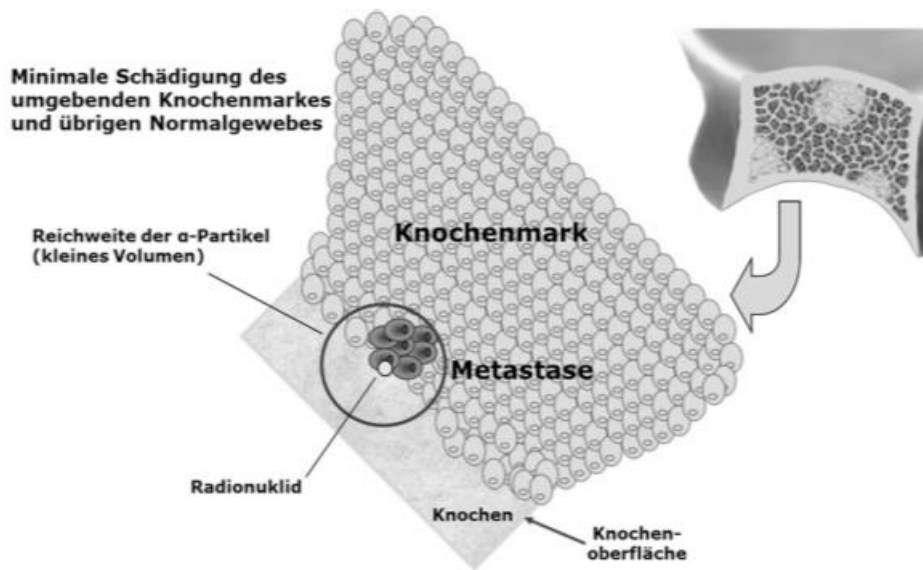


Abbildung 1: Radium-223-dichlorid zeigt einen auf Knochengewebe fokussierten Wirkmechanismus; modifiziert nach *Harrison et al.* 2013 (1)

Mit einer physikalischen Halbwertszeit von 11,4 Tagen (5) bietet das Radionuklid ausreichend Zeit für seine Herstellung und Distribution des Arzneimittels Radium-223-dichlorid sowie für die Behandlung von Patienten. Von der gesamten Zerfallsenergie werden 95,3% als α -Teilchen, 3,6% als β -Teilchen und 1,1% als γ -Strahlung emittiert (3). Die Aktivität von Radium-223-dichlorid ist mit einem gewöhnlichen Aktivimeter nach vorheriger Kalibrierung auf Radium-223 messbar. Für α -Teilchen ist ein hoher linearer Energietransfer (LET) charakteristisch (4). Die energiereichen ionisierenden α -Teilchen erzeugen DNS-Doppelstrangbrüche (6), die im Vergleich zu Brüchen eines DNS-Einzelstrangs irreparabel sind. DNS-Einzelstrangbrüche werden hauptsächlich durch niedrige lineare Energieübertragung, wie bei β -, Röntgen- und γ -Strahlung, verursacht (7). Die Wahrscheinlichkeit zur Erzeugung von irreversiblen DNS-Doppelstrangbrüchen durch α -Radiopharmazeutika ist sehr hoch (8). Dadurch kann die Resistenzentwicklung der Tumorzellen auf Basis von DNS-Reparaturmechanismen effektiv reduziert werden (9).

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Radium-223-dichlorid knochenaffine Eigenschaften und Antitumoraktivität besitzt (5). Zusätzliche Wirkungen auf die Mikroumgebung des Tumors, Osteoblasten und Osteoklasten inbegriffen, tragen ebenfalls zur *in vivo*-Wirksamkeit bei (3). Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Radium-223-dichlorid wurden in klinischen Studien der Phase I und II, der Phase III-Studie ALSYMPCA sowie in den zwei nicht-interventionellen Studien (NIS) PARABO und REASSURE belegt (2, 10-14).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen

Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Identifizierung von zugelassenen Wirkstoffen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom 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, erfolgte eine orientierende Suche in der ROTE LISTE®. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der Wirkstoffsuche in der ROTE LISTE® mit den in aktuellen Leitlinien empfohlenen Therapien abgeglichen. Die folgenden Leitlinien wurden berücksichtigt:

- 1) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (15);
- 2) Guidelines on Prostate Cancer der *European Association of Urology* (EAU) (16);
- 3) Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (17);
- 4) Prostate cancer: diagnosis and management des *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (18) und
- 5) Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) (19).

Weitere Details zur Strategie und zu Ergebnissen der Wirkstoffsuche in der ROTE LISTE® sind in Abschnitt 2.3 zu finden.

Neben Radium-223-dichlorid werden im genannten Anwendungsgebiet metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom Wirkstoffe eingesetzt, die zwei Therapiegruppen zugeordnet werden können. Eine erste Therapiegruppe zielt auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens ab, die zweite Gruppe hat das Ziel der Symptomkontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen.

Zu den zugelassenen Therapien der ersten Gruppe mit dem Ziel einer lebensverlängernden Wirkung gehören Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, sowie Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. In den folgenden Abschnitten werden die Wirkmechanismen dieser Wirkstoffe dargestellt.

Neuartige Antiandrogentherapien

Abirateronacetat

Der Wirkmechanismus von Abirateronacetat beruht auf dem Prinzip der Hemmung der Androgen-Biosynthese. Abirateronacetat bewirkt eine Senkung der Androgenkonzentration, indem es Cytochrom P450 17 (CYP17), ein Schlüsselenzym der Androgenbiosynthese, in den

Hoden und weiteren Geweben des Körpers hemmt. Da der Prostatatumor zum Wachstum Androgene benötigt, kann durch die verminderte Androgensekretion das Tumorstadium gehemmt werden (20).

Enzalutamid

Enzalutamid hemmt den Signalweg des Androgenrezeptors über drei verschiedene Mechanismen. Als erstes wirkt es als irreversibler Androgenrezeptor-Inhibitor und hemmt die Bindung von Androgenen an den Androgenrezeptoren (21, 22). Zudem wird die Translokation der Androgenrezeptoren aus dem Zytosol in den Zellkern gehemmt. Darüber hinaus blockiert es die Wechselwirkung zwischen den Androgenrezeptoren und den DNA-Androgen-Response-Elementen am Transkriptionskomplex (22). Die Substanz kann über ihren Wirkmechanismus das Tumorstadium verlangsamen und/oder zum Zelltod (Apoptose) führen (23).

Chemotherapeutika

Docetaxel

Docetaxel gehört zur Gruppe der Taxane. Taxane sind Mitosehemmer, die in den Prozess der Zellkernteilung (Mitose) eingreifen. Sie setzen dabei an den β -Tubulinuntereinheiten der Mikrotubuli des Spindelapparates an und verhindern so die Depolymerisation von Tubulin-Dimeren. Dadurch wird das natürliche Gleichgewicht der Bildung (Polymerisation) und Verkürzung der Mikrotubuli gestört. Es entstehen funktionsuntüchtige Mikrotubuli, die keine Zellteilung mehr ermöglichen. In Folge dessen kommt es zur Apoptose der Krebszellen (24).

Cabazitaxel

Cabazitaxel gehört wie Docetaxel zur Gruppe der Taxane. Die Zellteilung wird gehemmt und es kommt so zur Apoptose. Im Unterschied zu Docetaxel verfügt Cabazitaxel über eine niedrige Affinität zu P-Glykoprotein (PGP), sodass auch bei PGP-exprimierenden Tumoren eine Wirkung erzielt werden kann (25).

Die Arzneimittel in der zweiten Therapiegruppe, ausgerichtet auf Symptomkontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen, werden in der Regel als *Best Supportive Care (BSC)* bezeichnet. BSC wird definiert als *„die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“* (26).

BSC ist keine in deutschen oder europäischen Leitlinien einheitlich geregelte Therapieform, sondern wird im Zuge der Tumorbehandlung patientenindividuell bestimmt und durchgeführt (z. B. Physiotherapie, psychoonkologische Beratung oder Schmerztherapie). Lediglich der palliative, symptomorientierte, lindernde Charakter der therapeutischen Maßnahmen steht bei der Therapie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien im Mittelpunkt. Ein einheitlich distinkter Wirkmechanismus für BSC kann nicht dargestellt werden.

Zu dieser zweiten Therapiegruppe gehören neben Analgetika auch Steroide (Dexamethason, Prednisolon und Prednison), Chemotherapeutika (Estramustin, Mitoxantron), lokale perkutane

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Strahlentherapie (*External Beam Radiation Therapy*, EBRT), auf den Knochenstoffwechsel wirkende Substanzen (Bisphosphonate und Denosumab) sowie die β -Strahlen emittierenden Radionuklide (Lutetium [Lu]-177-Prostata-spezifisches Membran-Antigen [*Prostate-Specific Membrane Antigen*, PSMA], Strontium [Sr]-89, Samarium [Sm]-153 und Rhenium [Re]-186).

Analgetika, Bisphosphonate, Steroide, Denosumab und lokale perkutane Strahlentherapie sind Therapien mit dem Ziel der Symptomlinderung und Verhinderung bzw. Verzögerung der Komplikationen, ohne dass sie eine direkte zytostatische bzw. antitumoröse Wirksamkeit haben. Dadurch sind sie gegenüber Radium-223-dichlorid klar abgrenzbar. Der Wirkmechanismus dieser Arzneimittel wird aus diesem Grund im Weiteren nicht berücksichtigt.

Im Folgenden wird der Wirkmechanismus der β -Strahlen emittierenden Radionuklide dargestellt und die Unterschiede im Vergleich zum Wirkmechanismus von Radium-223-dichlorid verdeutlicht.

β -Strahlung emittierende Radionuklide

β -Strahlung emittierende Radionuklide sind knochenaffine Substanzen. Sie emittieren β -Teilchen lokal an Knochenmetastasen und verursachen eine strahleninduzierte Schädigung der metastasierten Zellen in den Knochen (1). Die Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften zwischen α - und β - Teilchen werden in Tabelle 2-3 dargestellt (7).

Tabelle 2-3: Physikalische Eigenschaften von α - und β -Teilchen

	α	β
Relative Teilchenmasse	7.000	1
Anfangsenergie (MeV)	3–8	0,01–2,5
Reichweite im Gewebe (μm)	40–90	50–5.000
Linearer Energietransfer (LET, KeV/ μm)	60–230	0,015–0,4
Ladung	+2	-1
Ionenpaar/ μm	2.000-7.000	5-20
Notwendige DNS-Treffer zur Zellzerstörung	1-5	100-1.000
Quelle: (7)		

β -Teilchen haben im Vergleich zu α -Teilchen eine größere Reichweite im Gewebe. β -Teilchen benötigen allerdings eine höhere Anzahl an DNS-Treffern (100-1.000) zur Zellzerstörung. Insbesondere die Effekte auf das Knochenmark werden bei β -Strahlern gefürchtet (4). Da α -Teilchen eine Reichweite von 40–90 μm besitzen und nur einen bis fünf DNS-Treffer zur Zellzerstörung benötigen, werden die gesunden Gewebezellen in der Umgebung der Metastasen weniger geschädigt. Das α -Strahlen emittierende Radionuklid Radium-223-dichlorid wirkt daher weniger toxisch als die β -Strahlen emittierenden Radionuklide Sr-89 oder Sm-153.

Insgesamt unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Radium-223-dichlorid deutlich von den zugelassenen Arzneimitteln im Indikationsgebiet metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom und symptomatische Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen von erwachsenen Patienten, 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. Cabazitaxel und Docetaxel induzieren den Zelltod der Krebszellen durch ihre zytostatische Wirkung und hemmen dadurch das Tumorwachstum. Enzalutamid inhibiert die Androgenrezeptoren irreversibel, während Abirateronacetat die Androgen-Biosynthese reduziert. Die oben genannten Wirkstoffe sind für das metastasierte Prostatakarzinom indiziert, wirken dabei systemisch. Radium-223-dichlorid wirkt ebenso wie die β -Strahlen emittierenden Radionuklide Lu-177-PSMA, Sr-89 oder Sm-153 auch auf Knochenmetastasen. Allerdings zeigt Radium-223-dichlorid eine potentere und fokussiertere Wirkung auf Knochenmetastasen und besitzt darüber hinaus einen gleichzeitig lebensverlängernden Effekt (12).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon (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 ^b).	nein	13.11.2013 ^c	A
<p>a: Fortlaufende 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[®] zu entnehmen (3).</p> <p>c: Das Datum bezieht sich auf die Erstzulassung von Xofigo[®]. Mit Datum vom 28. September 2018 wurde in Folge des Beschlusses der Europäischen Kommission aufgrund der ERA-223 Kombinationsstudie das Anwendungsgebiet von Xofigo[®] 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[®] angepasst, die Indikation allerdings belassen.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Informationen entsprechen den Angaben der aktuell gültigen Fachinformation für Xofigo® in Deutschland (3).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Entfällt

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für Modul 2 war es, frei zugängliche Quellen zum Wirkmechanismus von Radium-223-dichlorid und interne Quellen der Bayer Pharma AG zum Anwendungsgebiet und Zulassungsstatus zu identifizieren.

Zu 2.1.1

Die Informationen zum Produkt wurden der aktuell gültigen Fachinformation für Xofigo® in Deutschland entnommen (3).

Zu 2.1.2

Für den Wirkmechanismus wurde eine orientierende Recherche durchgeführt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Um alle Arzneimittel im zugelassenen Anwendungsgebiet zu identifizieren, wurde eine internetbasierte orientierende Handrecherche unter Gewährleistung des Vier-Augen-Prinzips durchgeführt. Die Suche erfolgte in der ROTE LISTE® (www.rote-liste.de) am 09.01.2019. Da eine spezifische Suche gemäß des oben beschriebenen Anwendungsgebietes aufgrund der bestehenden Suchoberfläche der ROTE LISTE® nicht möglich war, wurden logische Suchbegriffe definiert:

- Prostatakrebs,
- Knochenmetastasen,
- Prostata-Ca,
- Prostatakarzinom,
- Prostatakarzinoms und
- Knochenbefall.

Die Suchbegriffe wurden über die Funktion „Erweiterte Suche“ in der Suchmaske unter dem Suchkriterium „Anwendung“ eingegeben. Zusätzlich wurde „Suchbegriffe einschließen“ und „Mindestens ein Suchbegriff“ eingestellt. Die gefundenen Treffer wurden anhand der angegebenen Anwendungsgebiete nach ihrer Relevanz beurteilt. Die detaillierten Ergebnisse sind einem separaten Dokument zu entnehmen (27).

Zu 2.2

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und dem Zulassungsstatus wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation für Xofigo® in Deutschland und der Niederschrift (vorläufige Fassung) des Beratungsgesprächs beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entnommen (3, 26).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer management and research*. 2013;5:1-14.
2. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *The lancet oncology*. 2007;8(7):587-94.
3. Bayer AG. Fachinformation Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung, Stand der Information: September 2018. 2019.
4. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to

- conventional modalities? *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(20 Pt 2):6250s-7s.
5. Henriksen G, Breistol K, Bruland OS, Fodstad O, Larsen RH. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (223)Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer research*. 2002;62(11):3120-5.
 6. Bayer Healthcare Pharmaceuticals. Product Report R-8689. Cellular effects of alpha particle radiation from radium-223, Alpharadin:III. DNA damages, double strand breaks observed by γ H2A.X flow cytometry. 2012.
 7. Hall EJ, Giacca AJ. *Radiobiology for the radiologist*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
 8. Zalutsky MR, Bigner DD. Radioimmunotherapy with alpha-particle emitting radioimmunoconjugates. *Acta Oncol*. 1996;35(3):373-9.
 9. Friesen C, Hormann I, Roscher M, Bacher S, Miltner E. Strahlenresistenzen und ihre Überwindung. *Nuklearmedizin*. 2010;49(Suppl 1).
 10. Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(12):4451-9.
 11. Nilsson S, Parker C, Haugen I, Lokna A, Aksnes AK, Bolstad B, et al. Radium-223 Chloride, a First-in-Class Alpha-Pharmaceutical with a Benign Safety Profile for Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) and Bone Metastases: Combined Analysis of phase I and II Clinical Trials. 2010.
 12. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):213-23.
 13. Bayer Pharma AG. Studie 17550 Clinical Study Protocol: PARABO - Pain evaluation in Radium-223 (Xofigo[®]) treated mCRPC patients with bone metastases – a non-interventional study in nuclear medicine centers. Version 6.0: 30.04.2018. 2018.
 14. Bayer Pharma AG. Studie 16913 Clinical Study Protocol: REASSURE - Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation. Version 4.0: 18.01.2016. 2016.
 15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.0. AWMF-Registernummer: 043/022OL. 2018. p. 1-394.
 16. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer; European Association of Urology (EAU), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), International Society of Geriatric Oncology (SIOG); aufgerufen am 26.02.2019. 2017:1-146.
 17. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26 (Supplement 5):69-77.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. 2014. p. 1-45.
19. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *European urology*. 2018;73(2):178-211.
20. European medicines agency (EMA). EPAR summary for the public - Zytiga® - abiraterone acetate. 2013.
21. Semenas J, Dizeyi N, Persson JL. Enzalutamide as a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Drug design, development and therapy*. 2013;7:875-81.
22. Antonarakis ES. Enzalutamide: The emperor of all anti-androgens. *Translational andrology and urology*. 2013;2(2):119-20.
23. European medicines agency (EMA). EPAR summary for the public - Xtandi® - enzalutamide. 2013.
24. Bartsch V. Wirkmechanismus der Taxane: Angriff auf die mitotische Spindel. *Pharmazie Unserer Zeit*. 2005;34(2):104-8.
25. European medicines agency (EMA). EPAR summary for the public - Jevtana® - cabazitaxel. 2012.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-246; Beratungsgespräch vom 10.01.2019 der Firma Bayer Vital GmbH zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid. Berlin; 2019.
27. Bayer Vital GmbH. Dokumentation der Recherche in der ROTE LISTE®, Datum der Recherche: 09.01.2019; www.rote-liste.de. 2019.