

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Radium-223-dichlorid (Xofigo®)*

Bayer Vital GmbH

## **Modul 3 A**

*Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem  
Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen  
ohne bekannte viszerale Metastasen  
nach mindestens zwei systemischen Therapien*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 02.04.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	27
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	27
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	31
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	31
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	42
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	44
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	57
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	73
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	85
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	87
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	93
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	94
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	103
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	122
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	122
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	123

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anteile BSC und systemische Therapien beim mCRPC in Abhängigkeit von der Therapielinie – mindestens drei Monate Nachbeobachtung .....	20
Tabelle 3-2: Anteile BSC und systemische Therapien beim mCRPC in Abhängigkeit von der Therapielinie – mindestens sechs Monate Nachbeobachtung.....	20
Tabelle 3-3: Übersicht der verabreichten Therapien beim mCRPC in Abhängigkeit von der Therapielinie – AHA-Datenbank .....	21
Tabelle 3-4: Übersicht der beim mCRPC in der dritten Linie verabreichten Therapien – <i>IPSOS Global Oncology Monitor</i> .....	21
Tabelle 3-5: Arzneimitteltherapie in der dritten Therapielinie des mCRPC.....	22
Tabelle 3-6: Identifizierte Publikationen zur Therapiesequenz im Rahmen der Behandlung des mCRPC .....	23
Tabelle 3-7: Identifizierte systemische Therapiesequenzen im Rahmen der Behandlung des mCRPC .....	26
Tabelle 3-8: TNM-Stadieneinteilung für Tumore .....	33
Tabelle 3-9: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC 8. Edition.....	34
Tabelle 3-10: Übersicht über die wichtigsten epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C61 .....	45
Tabelle 3-11: Altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms ICD-10 C61, Deutschland, 2004 bis 2014 .....	46
Tabelle 3-12: Erkrankungsrisiko in Deutschland nach Alter, ICD-10 C61, Datenbasis 2014.....	46
Tabelle 3-13: Altersspezifische Sterbefälle Prostatakarzinom, ICD-10 C61, Deutschland, 2005-2015.....	47
Tabelle 3-14: Sterberisiko in Deutschland nach Altersgruppe, ICD-10 C61, Datenbasis 2014.....	47
Tabelle 3-15: Projektion epidemiologischer Kennzahlen des Prostatakarzinoms, Deutschland 2004 bis 2024 .....	49
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	51
Tabelle 3-17: Berechnung der Zielpopulation .....	52
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	56
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	86
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	87
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	87
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	88
Tabelle 3-27: Übersicht über die festgelegten Maßnahmen nach Zulassung.....	104
Tabelle 3-28: Übersicht der Sicherheitsprobleme .....	105
Tabelle 3-29: Zusammenfassung geplanter und laufender Studien im Rahmen des Pharmakovigilanzplans .....	108
Tabelle 3-30: Tabellarische Darstellung aller routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung.....	115

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Überleben bei Männern mit Prostatakarzinom ohne (gestrichelte Linie) und mit Knochenmetastasen (durchgehende graue Linie ) sowie symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen während der <i>Follow-up</i> -Perioden (durchgehende schwarze Linie) .....	35
Abbildung 2: Jährliche Inzidenz und Sterbefälle sowie jeweilige -raten ICD-10 C61, Deutschland, 2004 bis 2014 .....	48

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
2L	Zweite Linie
3L	Dritte Linie
Abs.	Absatz
AHA	Arvato Health Analytics
AIRC	Association for Cancer Research
ALARA	As Low As Reasonably Achievable (so wenig wie vernünftigerweise erreichbar)
AM	Arzneimittel
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
APCCC	Advanced Prostate Cancer Consensus Conference
APP	Abiraterone und Prednison/Prednisolon
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best Supportive Care (beste unterstützende Behandlung)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLCR	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)
CRD	Cochrane Library and Center for Reviews and Dissemination
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DE	Dosiseinheit
DHPC	Direct Healthcare Professional Communications
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EAU	European Association of Urology
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBRT	External Beam Radiation Therapy (externe Strahlentherapie)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EOD	Extent of Disease (Ausmaß der Krankheit )
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBq	Gigabecquerel
G-DRG	German-Diagnosis Related Groups
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOP	Gebührenordnungsposition
HIFU	Hoch intensivierter fokussierter Ultraschall
HRPC	Hormone-Refractory Prostate Cancer (hormonrefraktäres Prostatakarzinom)
I&T	Imaging and Therapy
ICD	International Classification of Diseases
IU	International Unit (Internationale Einheit)
kBq	Kilobecquerel
kg	Kilogramm
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon (Luteinizing Hormone-Releasing-Hormone)
Lu	Lutetium
MBq	Megabequerel
mCRPC	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MEDLINE®	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
N	Gesamtzahl an Patienten
n. a.	Nicht anwendbar
NA	Not Available (nicht verfügbar)
ng	Nanogramm
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nmol	Nanomol
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PCBaSe	Prostate Cancer data Base Sweden
PCCTC	Prostate Cancer Clinical Trials Consortium
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSA	Prostate-Specific Antigen (prostataspezifisches Antigen)
PSMA	Prostate-Specific Membrane Antigen (prostataspezifisches Membran-Antigen)
PSUR	Periodic Safety Update Report
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RKI	Robert Koch-Institut
RLT	Radioligandentherapie
RMP	Risk-Management-Plan
SAPV	Spezielle ambulante palliative Versorgung
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
Sm	Samarium
Sr	Strontium
SSE	Symptomatic Skeletal Event (symptomatisches skelettbezogenes Ereignis)
ST	Systemische Therapie
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
U/l	Units per Liter
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (internationale Vereinigung gegen Krebs)
WHO	World Health Organization
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Gegenstand der Nutzenbewertung ist der Wirkstoff Radium-223-dichlorid mit dem nach der Indikationseinschränkung vom 28. September 2018 lautenden Anwendungsgebiet:

„Xofigo ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) für die Behandlung erwachsener 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 Therapie geeignet ist.“

Die Verknüpfung mit „...,[Komma] oder...“ im Wortlaut der Indikation weist darauf hin, dass zwei Teilpopulationen beschrieben werden, die sich wie folgt unterscheiden:

Die Behandlung erwachsener 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; oder
- für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

Für Patienten, „bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet“, wird eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der beiden vorangegangenen Therapielinien als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) benannt. Dieses beinhaltet die systemischen Therapien **Abirateronacetat**, **Cabazitaxel**, **Docetaxel** und **Enzalutamid**.

Bei Patienten „für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist“ wird **Best Supportive Care (BSC)** als ZVT benannt.

#### Umsetzung der ZVT im Nutzendossier

Im Hinblick auf die in diesem Dossier betrachteten zwei Teilpopulationen werden die Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, als „ST-Population“ bezeichnet und die zweite Population der Patienten, für die

keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, als „BSC-Population“ definiert.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zur ZVT hat mit dem G-BA am 10.01.2019 stattgefunden (Niederschrift [finale Fassung] zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-246) (1). In diesem Gespräch wurde seitens des G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Radium-223-dichlorid als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon 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).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Benennung von BSC als ZVT für die Population „Patienten bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet“ wird seitens BAYER nicht geteilt und steht im Widerspruch zu den von BAYER im Rahmen der Beratungsanforderungen vorgelegten Belegen (2), insbesondere der Versorgungssituation in Deutschland. Danach erhalten Patienten in der dritten Linie sehr wohl weitere systemische Therapien.

Zusammenfassend begründet BAYER die Nennung systemischer Therapieoptionen als ZVT wie folgt:

- Die Zulassung der anderen systemischen Therapieoptionen (Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid) ist unabhängig vom Vorliegen von Knochenmetastasen, linienübergreifend und umfasst somit auch die dritte und weitere Linien des mCRPC. Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien wurden im Rahmen von Zulassungsstudien belegt und deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt.
- Leitlinien empfehlen den Einsatz dieser systemischen Therapien sowohl implizit als auch explizit im Rahmen der Sequenztherapie für die dritte Linie, u. a.
  - Die Leitlinie der *European Association of Urology* (EAU) benennt Enzalutamid, Abirateronacetat oder Cabazitaxel als mögliche Optionen in der dritten Therapielinie (3).
  - Die NICE-Guideline gibt Empfehlungen für die Therapien vor und nach Einsatz von Docetaxel, welches als „Zweitlinientherapie“ nach Abirateronacetat oder Enzalutamid bei Patienten mit mCRPC gelistet wird. Mögliche Therapieoptionen in der Drittlinientherapie sind danach, abhängig von den vorangegangenen beiden Therapielinien, Abirateronacetat, Cabazitaxel und Enzalutamid (4).

Alle Leitlinien sprechen Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel und Cabazitaxel sowie Radium-223 unabhängig vom therapeutischen Kontext, d. h. Therapielinie oder Behandlung von Knochenmetastasen, eine Verlängerung der Überlebenszeit zu.

Internationale sowie deutsche Versorgungsdaten zeigen, dass bei der Mehrheit der Patienten, welche bereits zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, eine weitere systemische Therapie wie Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid durchgeführt wird (Tabelle 3-3, Tabelle 3-4). Insgesamt ist aus Sicht von BAYER die Zweckmäßigkeit der systemischen Therapien mit Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid für die Patientenpopulation „Patienten bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet“ gegeben.

Im Gegensatz zu einer potentiell lebensverlängernden systemischen Therapie wird BSC als eine palliative Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Erhalt der Lebensqualität gewährleistet.

Dem Umstand, dass mit systemischen Therapien und palliativen Therapien (BSC) unterschiedliche Therapieziele verfolgt werden (Lebensverlängerung versus symptomatische Behandlung) ist zwingend auch bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie Rechnung zu tragen. Wir verweisen hierzu auf das beigefügte Rechtsgutachten (5).

Im Folgenden wird die Begründung zur Auswahl der ZVT seitens BAYER anhand der benannten 5 Kriterien im Detail dargestellt:

### **Kriterium 1**

„Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“

Für die Behandlung des mCRPC sind grundsätzlich die Arzneimittel Abirateronacetat (6), Cabazitaxel (7), Docetaxel (8) und Enzalutamid (9) zugelassen.

So ist Abirateronacetat u. a. indiziert zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist (6).

Cabazitaxel ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (7).

Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt (8).

Enzalutamid ist u. a. angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet (9).

Da die Zulassungen der o. g. AM keine Therapielinie spezifizieren, schließt die jeweilige Zulassung der o. g. AM das Indikationsgebiet von Radium-223 ein.

Im Rahmen der Palliativtherapie werden darüber hinaus Arzneimittel eingesetzt, die nicht explizit für die Behandlung des mCRPC zugelassen sind, sondern supportiv zur Symptomlinderung, wie z. B. Schmerzreduktion, oder zum Erhalt der Lebensqualität eingesetzt werden. Diese Arzneimittel werden unter dem Begriff BSC zusammengefasst.

### ***Fazit***

Kriterium 1 wird für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener 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“ und die für eine systemische Therapie in Frage kommen, von Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid erfüllt.

Kriterium 1 wird für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist“, von BSC erfüllt.

**Kriterium 2**

„Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.“

Für die supportive Therapie des mCRPC werden lokale, auf Knochenmetastasen beschränkte Bestrahlungen sowie Physiotherapie und Psychotherapie, aber auch weitere Therapieoptionen, wie z. B. die Radioligandentherapie mit Lutetium-177-PSMA angewandt.

Die Lutetium-177-Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA)-Radioligandentherapie (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT) wird in der Nuklearmedizin seit einigen Jahren als eine neue Therapieform zur Behandlung des kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinoms zunehmend eingesetzt (10). Ihr zielgerichteter und wirtschaftlicher Einsatz wurde in einem Konsensus zwischen Hochschulkliniken und dem MDK Nordrhein definiert und von anderen Regionen übernommen (11). In der G-DRG-Version 2019 ist die Radioligandentherapie mit Lutetium-177-PSMA-Liganden unter M10B gelistet (12).

**Fazit**

Kriterium 2 wird für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist“, von diversen palliativen Maßnahmen wie der Radioligandentherapie mit Lutetium-177-PSMA für die BSC-Population erfüllt.

**Kriterium 3**

„Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.“

Der G-BA hat bis dato in der Indikation mCRPC die folgenden Arzneimittel bewertet:

- Abirateronacetat in insgesamt drei Anwendungsgebieten [Beschlussfassungen vom 29.03.2012 (13), 04.07.2013 (14) und 07.06.2018 (15)],
- Enzalutamid in insgesamt zwei Anwendungsgebieten [Beschlussfassungen 20.02.2014 (16) und 18.06.2015 (17)] und
- Cabazitaxel [Beschlussfassung 29.03.2012 (18)].

In allen Bewertungen wurde ein Zusatznutzen konstatiert.

**Fazit**

Kriterium 3 wird für das Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener mCRPC-Patienten, „bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet“ und die für eine systemische Therapie in Frage kommen, von Abirateronacetat, Cabazitaxel und Enzalutamid erfüllt.

#### Kriterium 4

„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“

Für die Bewertung dieses Kriteriums wurden relevante Leitlinien, Versorgungsdaten und Publikationen identifiziert und bewertet. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

##### A. Leitlinien

Um den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie des mCRPC zu eruieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche nach aktuell gültigen Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften durchgeführt. Der Zeitraum der Recherche wurde auf die Jahre 2013-2018 beschränkt, da sich durch die Zulassung der neuartigen Antiandrogene (Abirateronacetat, Enzalutamid) in 2013 eine maßgebliche Veränderung der Therapiemöglichkeiten des mCRPC ergab.

Auf Basis der ursprünglichen Evidenz der ALSYMPCA-Studie finden sich in den Leitlinien Empfehlungen für Radium-223 in erster und zweiter Linie sowie bei Knochenmetastasen. Dabei wird auf den gezeigten Überlebensvorteil hingewiesen. Obwohl die EMA diesen Überlebensvorteil (in Monotherapie) nicht außer Kraft gesetzt sieht (19, 20), schränkte sie im Oktober 2018 auf Basis der ERA-223-Studie (in Kombinationstherapie) die zugelassene Population auf spätere Linien ein (21). Die identifizierten Guidelines wurden bis zum Zeitpunkt der Berichtlegung des Dossiers nicht aktualisiert; daher werden die Guideline-Empfehlungen für Radium-223 im weiteren Verlauf nicht weiter ausgeführt.

Die folgenden relevanten Leitlinien/Empfehlungen wurden identifiziert:

- 1) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (22),
- 2) Guidelines on Prostate Cancer der *European Association of Urology* (EAU) (3),
- 3) Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (23),
- 4) Prostate cancer: diagnosis and management des *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (4) und
- 5) Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) (24).

1. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; AWMF, 2018* (22)

Die deutsche S3-Leitlinie enthält explizite Empfehlungen bis zur 2. Therapielinie.

Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie,

angeboten werden. Als systemische Therapien werden Docetaxel, Abirateronacetat, Enzalutamid benannt.

In der Zweitlinientherapie nach Docetaxel werden für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung Abirateronacetat, Cabazitaxel, Enzalutamid empfohlen.

Als Option nach Androgenrezeptor-gerichteter Erstlinientherapie wird eine „Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel“ genannt. Eine patientenindividuelle Sequenz mit den verfügbaren Wirkstoffen wird in der Leitlinie als zunehmend häufige Praxis beschrieben.

Zur Verbesserung der Lebensqualität sieht die Leitlinie eine *„effektive Behandlung von belastenden Symptomen, psychosoziale Begleitung und Unterstützung bei spirituellen Fragen“* vor. Diese auch als BSC zusammenfassenden Maßnahmen werden im Rahmen eines onkologischen Gesamt-Therapiekonzepts eingesetzt. Dabei wird zur Behandlung von Knochenmetastasen neben unterstützenden analgetischen Therapieoptionen eine lokale Strahlentherapie, der Einsatz von Radionukliden, operative Intervention und die medikamentöse Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper (Denosumab) empfohlen. Als einer der Neuerungen der letzten Aktualisierungen kann zudem bei kastrationsresistentem, progredientem Prostatakarzinom nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA angeboten werden.

## 2. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer; EAU, 2017 (3)

Die evidenzbasierte Leitlinie der EAU benennt in der Erstlinientherapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel und Sipuleucel-T als mögliche Therapieoptionen.

In der zweiten Therapielinie werden als Therapieoptionen Abirateronacetat, Enzalutamid und Cabazitaxel nach Docetaxel genannt.

In Kapitel 6.10.5 wird explizit auf die Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Einsatz von Docetaxel und einer Zweitlinientherapie mit einer Antihormon-Medikation eingegangen: Dabei werden Enzalutamid, Abirateronacetat oder Cabazitaxel als mögliche Optionen in der dritten Therapielinie genannt. Wahl und Zeitpunkt der nächsten Therapielinie sind Gegenstand der derzeitigen Diskussion. Jedoch wird empfohlen, die Therapie unmittelbar bei symptomatischem Progress der metastatischen Erkrankung zu starten oder anzupassen.

Wenn dies nicht möglich ist und auch als begleitende Therapie wird für Patienten mit einer symptomatischen und fortgeschrittenen Knochenmetastasierung eine weitere medizinische Behandlung im Sinne von BSC empfohlen. Ziele des Managements der mCRPC-Patienten in diesem Stadium sind die Verbesserung der Lebensqualität und Schmerzkontrolle, wobei eine effektive Behandlung mit einer möglichst niedrigen Rate an Nebenwirkungen im Vordergrund steht. Dazu zählen u. a. Bisphosphonate oder Denosumab, Strahlentherapie und eine adäquate Analgesie.

3. *Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; ESMO, 2015 (23)*

Die ESMO-Leitlinie definiert keine Therapielinien. Zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei Chemotherapie-naiven Patienten werden Abirateronacetat und Enzalutamid empfohlen, Docetaxel allgemein bei Patienten mit mCRPC.

Die optimale Sequenz der vorhandenen systemischen Therapien wird als prinzipiell unbekannt beschrieben; in der Praxis wird nach Krankheitsbild, Komorbiditäten, Patientenpräferenz und Verfügbarkeit der Arzneimittel entschieden. Nach Einsatz von Docetaxel werden Abirateronacetat, Cabazitaxel und Enzalutamid als Therapieoptionen benannt.

Als symptomatischer, palliativer Therapieansatz im Sinne einer „BSC“-Therapie wird der Einsatz von Strahlentherapie, Bisphosphonaten (Zolendronat) wie auch Denosumab empfohlen.

4. *Prostate cancer: diagnosis and management; NICE, 2014 (Stand: Oktober 2016) (4)*

Die bis zur Einreichung des vorliegenden Dossiers noch gültige NICE-Guideline „Prostate cancer“ aus 2014 (Stand: Oktober 2016) gibt Empfehlungen für die Therapien vor und nach Einsatz von Docetaxel, welches als Zweitlinientherapie nach Abirateronacetat oder Enzalutamid bei Patienten mit mCRPC gelistet wird. Als mögliche Therapieoptionen ergeben sich für die Drittlinientherapie, abhängig von den vorangegangenen beiden Therapielinien, der Einsatz von Abirateronacetat, Cabazitaxel und Enzalutamid.

5. *Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference; APCCC, 2017 (24)*

Im Rahmen der Befragung eines Expertenpanels zur Therapiepräferenz bei mCRPC-Patienten in der Drittlinientherapie mit einem Hormonantagonisten in der Erstlinien- und Docetaxel in der Zweitlinientherapie sprachen sich 61% für den Einsatz von Cabazitaxel, 15% für Radium-223-dichlorid, 8% für die erneute Gabe eines Hormonantagonisten und 6% für den Einsatz platinhaltiger Chemotherapien aus. Acht Prozent der Panelteilnehmer hatten keine Präferenzen.

***Fazit aus Leitlinien/Empfehlungen***

Die Therapiemöglichkeiten des mCRPC haben sich in den vergangenen Jahren durch neue lebensverlängernde systemische Behandlungsoptionen, u. a. durch den Einsatz von Hormonantagonisten, stark verändert. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien wieder und gibt dem Arzt die Möglichkeit, die verfügbaren Therapieoptionen patientenindividuell konsekutiv einzusetzen. Vier der fünf dargestellten Leitlinien äußern sich zur Therapie in der dritten Linie bzw. zur Option einer Sequenztherapie (3, 4, 22, 24).

Darüber hinaus ist in allen fünf Leitlinien der Einsatz von Best Supportive Care zur Behandlung von belastenden Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit mCRPC im Rahmen des onkologischen Gesamt-Therapiekonzepts vorgesehen. Dies

beinhaltet u. a. symptomatische Therapieansätze, wie z. B. den supportiven Einsatz von Bisphosphonaten und Denosumab.

Als weitere Therapieoption für Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, nennt die AWMF-Leitlinie Lutetium-177-PSMA.

Kriterium 4 wird für das Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener mCRPC-Patienten „*bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet*“ und die für eine systemische Therapie in Frage kommen, von Abirateronacetat, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel erfüllt.

Kriterium 4 wird für das Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener mCRPC-Patienten „*für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist*“ von BSC erfüllt.

### **B. Versorgungsdaten**

Die Umsetzung und Bedeutung der oben genannten Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von medikamentösen Therapieoptionen in der dritten Therapielinie bzw. einer Sequenztherapie belegen Daten aus der Versorgungspraxis.

Verschiedene Datenbanken und Register geben Aufschluss über die eingesetzten Therapien in den unterschiedlichen Linien einer onkologischen Behandlung und erheben alle einen Anspruch auf Repräsentativität. Sie ziehen jedoch unterschiedliche methodische Ansätze heran und greifen auf differierende Datensätze zurück. Daher stellt BAYER im Folgenden vier voneinander unabhängige Datenauswertungen dar, die dennoch zu vergleichbaren Ergebnissen kommen:

#### *1. IMS® LRx Datenbank (25)*

Zur Quantifizierung der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die eine BSC-Therapie erhalten, wurde die IMS® LRx Datenbank von IQVIA herangezogen. Diese Datenbank liefert anonymisierte behandlungsorientierte Verordnungsinformationen, indem sie eingelöste GKV-Rezepte erfasst. Sie<sup>1</sup> bildet 67% aller Verordnungen innerhalb der GKV in Deutschland ab. Die arzt- sowie apothekenübergreifende Therapieverläufe aus dem Versorgungsalltag werden longitudinal dargestellt.

Im Zeitraum Juni 2016 bis Dezember 2018 wurden alle Patienten mit mindestens einer Verschreibung zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms und mindestens drei (Tabelle 3-1) bzw. sechs Monaten (Tabelle 3-2) Beobachtungszeit nach der letzten Therapielinie eingeschlossen. Tabelle 3-1 zeigt hierbei die absoluten Patientenzahlen und den jeweiligen Anteil an mCRPC-Patienten mit systemischer- und BSC-Therapie für die ersten

---

<sup>1</sup> Quelle: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/cese/germany/publikationen/flashlight/newsletter-flashlight-66-iqvia.pdf?la=de-de&hash=BA668590C0E6537B2D0B5D1147ACA3211C2AC2F9>; s. Fußnote <sup>1</sup> S. 17 (aufgerufen am 24.03.2019)

fünf Therapielinien. Hierbei lag eine BSC-Therapie vor, wenn ein Patient mindestens drei Monate nach Ende seiner letzten systemischen Therapie nachbeobachtbar war. Tabelle 3-2 zeigt Patientenzahlen und Anteile unter der Annahme, dass eine BSC-Therapie vorlag, wenn der Patient mindestens sechs Monate nach Ende seiner letzten systemischen Therapie nachbeobachtbar war.

Der Anteil der Patienten mit einer systemischen Therapie lag dabei in Abhängigkeit von Linie und Nachbeobachtungszeit zwischen 60% und 80%.

Tabelle 3-1: Anteile BSC und systemische Therapien beim mCRPC in Abhängigkeit von der Therapielinie – mindestens drei Monate Nachbeobachtung

	Therapielinie									
	Erste		Zweite		Dritte		Vierte		Fünfte	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Systemische Therapie	32.630	100%	10.877	64%	3.583	60%	1.430	65%	550	67%
BSC			6.149	36%	2.342	40%	765	35%	270	33%

Tabelle 3-2: Anteile BSC und systemische Therapien beim mCRPC in Abhängigkeit von der Therapielinie – mindestens sechs Monate Nachbeobachtung

	Therapielinie									
	Erste		Zweite		Dritte		Vierte		Fünfte	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Systemische Therapie	32.630	100%	10.877	73%	3.583	72%	1.430	79%	550	80%
BSC			4.048	27%	1.389	28%	379	21%	141	20%

## 2. Krankenkassendaten der GKV (Arvato Health Analytics [AHA] database) (26)

Die AHA-Datenbank beinhaltet Abrechnungsdaten von über 4 Millionen GKV-Versicherten in 5-7 Krankenkassen (abhängig vom Auswertungsjahr). Folgende Daten werden erfasst: Patientenstammdaten, primäre und sekundäre Diagnosen (ICD), Verordnungen (ATC) sowie Krankenhauseinweisungen. Die Stichprobe ist repräsentativ für die in Deutschland gesetzlich versicherten Patienten. Der Auswertungszeitraum der Analyse umfasste die Jahre 2013 bis 2016.

Tabelle 3-3 gibt einen Überblick über die in den einzelnen Therapielinien verabreichten Therapien bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Es wird deutlich, dass in der dritten Therapielinie und darüber hinaus alle zugelassenen systemischen Therapien eingesetzt werden. Gemäß der GKV-Datenauswertung werden in der Drittlinie zu 30% Abirateronacetat, zu 42% Enzalutamid, zu 13% Cabazitaxel und zu 14% Docetaxel eingesetzt.

Tabelle 3-3: Übersicht der verabreichten Therapien beim mCRPC in Abhängigkeit von der Therapielinie – AHA-Datenbank

Therapie	Therapielinie							
	Erste		Zweite		Dritte		Vierte	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Abirateronacetat</b>	247	46,60%	116	46,22%	40	30,30%	18	26,87%
<b>Enzalutamid</b>	77	14,53%	57	22,71%	55	41,67%	26	38,81%
<b>Docetaxel</b>	202	38,11%	62	24,70%	19	14,39%	7	10,45%
<b>Radium-223-dichlorid</b>	2	0,38%	3	1,20%	1	0,76%	4	5,97%
<b>Cabazitaxel</b>	2	0,38%	13	5,18%	17	12,88%	12	17,91%
<b>Gesamt</b>	530	100,00%	251	100,00%	132	100,00%	67	100,00%

### 3. IPSOS Global Oncology Monitor (27)

Die *IPSOS Global Oncology Monitor*-Datenbank besteht weltweit aus einem repräsentativen Panel von insgesamt 2.800 Ärzten sowie über 175.000 Patienten und ist auf die Dokumentation von Verordnungen im Bereich Krebs spezialisiert.

Die Auswertung deutscher Verschreibungsdaten - basierend auf durchschnittlich über 3.000 Patienten aus vier Quartalen (Q3/2017 bis Q2/2018) - zum Einsatz systemischer Therapien zeigt, dass in der dritten Therapielinie Patienten regelhaft mit systemischen Therapien behandelt werden (siehe Tabelle 3-4). Neben dem Einsatz von Docetaxel und Cabazitaxel werden Patienten insbesondere mit den neuartigen Antiandrogenen Abirateronacetat und Enzalutamid behandelt.

Tabelle 3-4: Übersicht der beim mCRPC in der dritten Linie verabreichten Therapien – *IPSOS Global Oncology Monitor*

Therapie	Quartal 3 2017	Quartal 4 2017	Quartal 1 2018	Quartal 2 2018
<b>Gesamtanzahl Patienten</b>	3.052	2.847	3.155	3.731
<b>Abirateronacetat</b>	37%	30%	36%	42%
<b>Enzalutamid</b>	29%	35%	47%	27%
<b>Docetaxel</b>	17%	15%	9%	16%
<b>Radium-223-dichlorid</b>	7%	7%	3%	6%
<b>Cabazitaxel</b>	8%	12%	5%	6%

### 4. Flatiron Health database (28)

Die *Flatiron Health*-Datenbank ist eine Registerdatenbank aus den USA, die auf elektronische Patientenakten von über 265 onkologischen Praxen zurückgreift und über 2 Millionen Krebspatienten in den USA erfasst.

Eine Analyse von mCRPC-Patienten im Zeitraum Januar 2013 bis Juni 2017 zeigt, dass die systemischen Therapien auch in den USA in der dritten Therapielinie eingesetzt werden (Docetaxel 24%, Enzalutamid 16%, Abirateronacetat 14%, Cabazitaxel 11%). Da die Zulassung für Sipuleucel-T in Europa widerrufen wurde, wird es nur zur Vollständigkeit in Tabelle 3-5 mit aufgeführt.

Tabelle 3-5: Arzneimitteltherapie in der dritten Therapielinie des mCRPC

Therapie	Therapielinie							
	Erste		Zweite		Dritte		Vierte	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Abirateronacetat</b>	742	37,47%	193	19,92%	59	14,25%	12	6,32%
<b>Enzalutamid</b>	552	27,88%	326	33,64%	68	16,43%	17	8,95%
<b>Docetaxel</b>	293	14,80%	137	14,14%	101	24,40%	48	25,26%
<b>Kombinationstherapie*</b>	154	7,78%	165	17,03%	74	17,87%	27	14,21%
<b>Sipuleucel-T</b>	140	7,07%	16	1,65%	14	3,38%	2	1,05%
<b>Radium-223-dichlorid</b>	47	2,37%	32	3,30%	33	7,97%	16	8,42%
<b>Andere**</b>	30	1,52%	39	4,02%	19	4,59%	25	13,16%
<b>Cabazitaxel</b>	22	1,11%	61	6,30%	46	11,11%	43	22,63%
<b>Gesamt</b>	1.980	100,00%	969	100,00%	414	100,00%	190	100,00%

\*Kombinationstherapien beinhalten alle Kombinationen aus Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel, Sipuleucel-T, Cabazitaxel und Radium-223-dichlorid.

\*\*Alle anderen Therapien oder Kombinationen nicht inkludiert in bestehenden Kategorien.

### ***Fazit aus den Versorgungsdaten***

Sowohl nationale als auch internationale Daten belegen, dass Patienten regelmäßig über die zweite Linie hinaus systemisch behandelt werden. Dabei werden alle systemischen Therapieoptionen (Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid und Radium-223-dichlorid) in der dritten und auch späteren Therapielinien eingesetzt.

### ***C. Publierte Studien***

Zusätzlich zu den oben dargestellten Datenauswertungen wurden über eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> Publikationen identifiziert, die Auskunft über die Therapiesequenz bei der Behandlung des mCRPC geben. Darunter sind ein systematischer Review (2015), zwei weitere Reviews (2016/2017) sowie sechs Publikationen zu Studien ab 2015 enthalten (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Identifizierte Publikationen zur Therapiesequenz im Rahmen der Behandlung des mCRPC

Autoren	Typ/Land/N	Quelle	Fragestellung	Sponsor
<i>Alva et al.</i> 2017 (29)	Originalstudie Multizentrische Kohorte (retrospektiv) USA/Schweden N=145	The Prostate 2017	Clinical Correlates of Benefit From Radium-223 Therapy in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer	Bayer
<i>Deshayes et al.</i> 2017 (30)	Review International N=2.041 (eigene Berechnung)	Drug Design, Development and Therapy 2017	Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment	Intergroupe Coopérateur Francophone de Recherche en Onco-urologie
<i>Küronya et al.</i> 2017 (31)	Originalstudie Fallserie (retrospektiv) Ungarn N=41	Pathol. Oncol. Res. 2017	A Retrospective Analysis of the First 41 mCRPC Patients with Bone Pain Treated with Radium-223 at the National Institute of Oncology in Hungary	Investigator initiated
<i>Modi et al.</i> 2016 (32)	Originalstudie MultizentrischeKohorte (retrospektiv) USA N=29	Clinical Genitourinary Cancer 2016	Radium-223 in Heavily Pretreated Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer	Investigator initiated
<i>Saad et al.</i> 2016 (33)	Originalstudie Interventionell, open- label, einarmig, Phase IIIb (prospektiv) International N=696	Lancet Oncology 2016	Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer	Bayer
<i>McKay et al.</i> 2016 (34)	Originalstudie Multizentrische Kohorte (retrospektiv) USA N=135	Clinical Genitourinary Cancer 2016	Radium-223 Use in Clinical Practice and Variables Associated With Completion of Therapy	Bayer
<i>Caffo et al.</i> 2016 (35)	Review International N=1.471 (eigene Berechnung)	Current Drug Targets, 2016	Optimal Sequencing of New Drugs in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Dream or Reality?	Investigator initiated
<i>Kairemo &amp; Joensuu</i> 2015 (36)	Originalstudie Fallserie (retrospektiv)	Diagnostics 2015	Radium-223-Dichloride in Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer—Preliminary	Investigator initiated

Autoren	Typ/Land/N	Quelle	Fragestellung	Sponsor
	Finnland N=10		Results of the Response Evaluation Using F-18-Fluoride PET/CT	
<i>Maines et al.</i> 2015 (37)	Syst. Review International N=1.016	Critical Reviews in Oncology/ Hematology 2015	Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer	Partially Italian Association for Cancer Research (AIRC) and Italian Ministry of Education, Universities and Research

Insgesamt beschreiben die publizierten Arbeiten die Therapiesequenz beim mCRPC ausgehend von der Verfügbarkeit von Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid und Radium-223-dichlorid. Da die Zulassung für Sipuleucel-T in Europa widerrufen wurde, wird Sipuleucel-T nicht weiter berücksichtigt. Die Ergebnisse zu den identifizierten Therapiesequenzen werden zusammenfassend in Tabelle 3-7 präsentiert.

Im systematischen Review von *Maines et al.* 2015 wurde untersucht, ob bei der Behandlung von mCRPC-Patienten, die mit neuartigen Antiandrogenen in der dritten Linie behandelt wurden, nachdem sie zuvor Docetaxel und ein anderes neuartiges Antiandrogen erhalten hatten, eine Sequenzstrategie potentiell besser als eine andere war (37). Zur Fragestellung der Sequenz im Rahmen der mCRPC-Behandlung nach vorheriger Chemotherapie mit zwei aufeinanderfolgenden systemischen Therapien nach Docetaxel (d. h. Zweit- und Drittliniensequenz) wurden 25 potenziell relevante Studien identifiziert (37). Davon erfüllten 13 Studien die Einschlusskriterien des Reviews (OS-Raten berichtet und kein Chemo-naives Setting) und wurden in die weitere Analyse eingeschlossen.

Insgesamt ergaben sich für das Regime nach Docetaxel in den eingeschlossenen Studien folgende Sequenzen [Anzahl Studien (Patienten)]:

- Hormonantagonist gefolgt von Hormonantagonist:
  - 7 (317) Abirateronacetat gefolgt von Enzalutamid
  - 3 (80) Enzalutamid gefolgt von Abirateronacetat
- Hormonantagonist gefolgt von Taxan:
  - 5 (302) Abirateronacetat gefolgt von Cabazitaxel
  - 1 (16) Enzalutamid gefolgt von Cabazitaxel
- Taxan gefolgt von Hormonantagonist
  - 3 (208) Cabazitaxel gefolgt von Abirateronacetat
  - 1 (21) Cabazitaxel gefolgt von Enzalutamid

Für das aggregierte Kollektiv aus 13 Studien mit annähernd 1.000 Patienten wird auch auf prognostische Faktoren und OS eingegangen, wobei sich kein eindeutiger Vorteil unter den

verschiedenen Sequenzen konstatieren lässt. Jedoch lässt sich aus diesem systematischen Review und den darin eingeschlossenen Studien die Anwendung und Relevanz einer Drittliniensequenz mit systemischen Therapien in der Praxis ableiten.

In ihrem Review zur optimalen Therapiesequenz der neuen Medikamente in der Behandlung des mCRPC schließen die Autoren um *Caffo et al.* (2016) neben den bereits im systematischen Review von *Maines et al.* (2015) auch Drittliniensequenzen mit systemischen Behandlungen vor Chemotherapie (Chemotherapie-naive Patienten) ein (35, 37). Die Hormonantagonisten Abirateronacetat und Enzalutamid erhielten in 2016 eine Zulassungserweiterung (Anwendung vor Chemotherapie) und können seitdem auch vor Chemotherapie Anwendung finden. Somit wird evident, dass auch Therapiesequenzen mit zwei Hormonantagonisten gefolgt von Docetaxel in Drittliniensequenz umgesetzt werden.

Weitere Originalstudien/Reviews beschreiben die systemischen Vortherapien bei Einsatz von Radium-223-dichlorid in der dritten oder einer späteren Therapielinie:

- *Deshayes et al.* (2017) konnten in ihrem Review zu Radium-223-dichlorid einige Studien identifizieren, die Patienten mit zwei vorausgegangenen systemischen Therapien (Chemotherapie und Hormonantagonisten) enthielten, und die in den beiden oben genannten Reviews aufgrund ihres späteren Publikationsdatums nicht enthalten sind (30).
- Unter 145 eingeschlossenen Patienten in der Studie von *Alva et al.* (2016) zur Behandlung des mCRPC mit Radium-223-dichlorid hatten etwa 20% zwei neuartige Antiandrogene (Abirateronacetat, Enzalutamid) in der Vortherapie erhalten (29).
- In der Studie von *McKay et al.* (2017) zur Anwendung von Radium-223-dichlorid in der klinischen Praxis zeigte sich unter 135 Patienten, dass 31% bereits mehr als zwei systemische Vortherapien erhalten hatten (34). 20% der Patienten hatten in den zwei vorausgegangenen Therapiesequenzen zwei systemische Chemotherapien erhalten (Docetaxel, Cabazitaxel), 22% zwei Hormonantagonisten (Abirateronacetat, Enzalutamid). Des Weiteren erhielten in der Studie 10% der Patienten Radium-223-dichlorid parallel zu Hormonantagonisten.
- Aus der Anteilsverteilung der Vortherapien in der Studie von *Modi et al.* (2016) geht über die Schnittmengen hervor, dass ein großer Anteil der 29 eingeschlossenen Patienten mindestens zwei systemische Vortherapien erhalten hatte (Docetaxel 83%, Enzalutamid 72%, Abirateronacetat 69% und Cabazitaxel 21%) (32).
- In ihrer Studie zu Radium-223-dichlorid schlossen *Saad et al.* (2016) 696 Patienten ein, von welchen 97% eine systemische Vortherapie erhalten hatten [genannt werden Docetaxel (60%), Abirateronacetat (40%) und Enzalutamid (8%)] (33). Aus der Anteilsangabe geht hervor, dass eine Schnittmenge von Patienten zwei systemische Vortherapien erhalten haben.
- In einer kleinen Fallserie (N=10) aus Finnland (*Kairemo & Joensuu* 2015) weisen 9 von 10 eingeschlossenen Patienten mindestens zwei systemische Vortherapien auf (36). In Drittlinie werden neben Radium-223-dichlorid Enzalutamid und Cabazitaxel eingesetzt.

- *Küronya et al.* (2017) geben in ihrer Studie zur Anwendung von Radium-223-dichlorid an, dass ein Viertel der eingeschlossenen Patienten sich in dritter (nach Vortherapie mit Docetaxel und Abirateronacetat bzw. Docetaxel und Enzalutamid) und weiterer Linie in Behandlung befinden (31).

Tabelle 3-7: Identifizierte systemische Therapiesequenzen im Rahmen der Behandlung des mCRPC

Autoren	Systemische Therapie-Sequenzen mCRPC 3L/3L+
<i>Maines et al.</i> 2015 (37)	Docetaxel → Abirateronacetat → Enzalutamid Docetaxel → Enzalutamid → Abirateronacetat Docetaxel → Abirateronacetat → Cabazitaxel Docetaxel → Enzalutamid → Cabazitaxel Docetaxel → Cabazitaxel → Abirateronacetat Docetaxel → Cabazitaxel → Enzalutamid
<i>Caffo et al.</i> 2016 (35)	Abirateronacetat → Enzalutamid → Docetaxel
<i>Deshayes et al.</i> 2017 (30)	Anteile der Vortherapien angegeben, ohne genaue Sequenz zu berichten
<i>Saad et al.</i> 2016 (33)	Anteile der Vortherapien angegeben, ohne genaue Sequenz zu berichten
<i>Modi et al.</i> 2016 (32)	Anteile der Vortherapien angegeben, ohne genaue Sequenz zu berichten
<i>Küronya et al.</i> 2017 (31)	Docetaxel → Abirateronacetat → Radium-223-dichlorid Docetaxel → Enzalutamid → Radium-223-dichlorid
<i>Kairemo K &amp; Joensuu T</i> 2015 (36)	Docetaxel → Abirateronacetat → Radium-223-dichlorid Docetaxel → Enzalutamid → Radium-223-dichlorid Abirateronacetat → Enzalutamid → Radium-223-dichlorid Docetaxel → Abirateronacetat → Enzalutamid → Radium-223-dichlorid Abirateronacetat → Docetaxel → Enzalutamid → Radium-223-dichlorid Docetaxel → Abirateronacetat → Cabazitaxel → Enzalutamid → Radium-223-dichlorid
<i>Alva et al.</i> 2017 (29)	Anteile der Vortherapien angegeben, ohne genaue Sequenz zu berichten
<i>McKay et al.</i> 2016 (34)	2 vorausgegangene Hormonantagonisten (Abirateronacetat, Enzalutamid) → Radium-223-dichlorid 2 vorausgegangene Chemotherapien (Docetaxel, Cabazitaxel) → Radium-223-dichlorid

### **Fazit aus den publizierten Studien**

Aus den identifizierten Publikationen geht hervor, dass ein hoher Anteil an mCRPC Patienten auch in dritter Linie und darüber hinaus mit systemischen Therapien behandelt wird. Die internationalen Studienergebnisse unterstützen die vorher präsentierten Ergebnisse der Auswertungen von Register- bzw. Verordnungsdaten. Ferner wird ersichtlich, dass die Therapiesequenzen beim mCRPC patientenindividuell gewählt werden.

Somit sind alle in der dritten Therapielinie identifizierten zugelassenen, systemischen Interventionen – Abirateronacetat, Enzalutamid, Cabazitaxel, Docetaxel – zweckmäßige Vergleichstherapien in der Teilpopulation der Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des

mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, und die für eine systemische lebensverlängernde Therapie in Frage kommen.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

#### **Informationsbeschaffung zu Kriterium 1**

Um alle Arzneimittel zu identifizieren, die eine Zulassung in Deutschland für das hier relevante Anwendungsgebiet haben, wurde in der ROTE LISTE® ([www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de)) nach zugelassenen Wirkstoffen im Anwendungsgebiet gesucht. Zudem wurde die aktuelle S3-Leitlinie von April 2018 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms herangezogen (22). Zusätzliche Wirkstoffe wurden dadurch nicht gefunden.

#### **Informationsbeschaffung zu Kriterium 2**

Die Informationen bezüglich möglicher nichtmedikamentöser Behandlungsoptionen stammen aus der aktuellen S3-Leitlinie von April 2018 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (22).

#### **Informationsbeschaffung zu Kriterium 3**

Um alle Arzneimittel zu identifizieren, die im Anwendungsgebiet bereits durch den G-BA bewertet worden sind, wurde eine Recherche auf der Homepage des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) durchgeführt. Als Suchbegriffe dienten die Wirkstoffe, die im Anwendungsgebiet zugelassen sind, sowie Suchbegriffe, die das Anwendungsgebiet beschreiben. Es wurden dabei Treffer zu den Wirkstoffen Abirateronacetat, Enzalutamid, Cabazitaxel und Radium-223-dichlorid erzielt.

#### **Informationsbeschaffung zu Kriterium 4**

Um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie des metastasierten CRPC zu eruieren, wurden verschiedene Recherchen durchgeführt.

Zum einen wurde eine Recherche in nationalen und internationalen Leitliniendatenbanken und auf den Internetseiten relevanter nationaler und internationaler Fachgesellschaften (fachspezifisch) durchgeführt. Dabei wurde nach aktuellen Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen und Bewertungen gesucht, um diese bezüglich ihrer Aussagen zu empfohlenen Therapien im o. g. Anwendungsgebiet auszuwerten.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. 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. 2019. p. 1-7.
2. Bayer Vital GmbH. Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung. 2018. p. 1-16.
3. 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 März 2017:1-146.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. 2014:1-45.
5. Stallberg C. Rechtsgutachterliche Stellungnahme zur Zulässigkeit der Bestimmung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Xofigo<sup>®</sup> von Rechtsanwalt Dr. Christian Stallberg, LL.M. (Cambridge) erstellt im Auftrag der Bayer Vital GmbH, Düsseldorf, den 26. März 2019. 2019:1-25.
6. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Zytiga<sup>®</sup> 500 mg Filmtabletten; Stand der Information: November 2017. 2019.
7. Sanofi-Aventis Group. Fachinformation Jevtana<sup>®</sup> 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information: April 2017. 2019.
8. Aventis Pharma S.A. Fachinformation TAXOTERE<sup>®</sup> 20 mg/1 ml, TAXOTERE<sup>®</sup> 80 mg/4 ml, TAXOTERE<sup>®</sup> 160 mg/8 ml, Stand der Information: Februar 2018. 2019.
9. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation Xtandi<sup>™</sup> 40 mg Weichkapseln, Stand der Information: Oktober 2018. 2019.
10. Ahmadzadehfar H, Albers P, Bockisch A, Boegemann M, Bohme C, Burchert W, et al. Konsensus im Rahmen der GKV-finanzierten Versorgung zwischen den Hochschulkliniken in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen und Köln und dem MDK Nordrhein. Urologe A. 2018 Jun;57(6):709-13.
11. Heyll A. Medizin der Zukunft: Was ist möglich und was sollte die Solidargemeinschaft bezahlen? Begutachtung im MDK. MDK-Kongress, 28. Juni 2018 in Berlin. 2018.
12. German-Diagnosis Related Groups (G-DRG). Fallpauschalen-Katalog. G-DRG-Version 2019; 2019.
13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Abirateronacetat. Vom 29. März 2012 – BAnz AT 02.05.2012 B3. 2012.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) (04.07.2013). Berlin. 2013.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) (07.06.2018). Berlin. 2018.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (20. Februar 2014). Berlin. 2014.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) (18.06.2015). Berlin. 2015.
18. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Cabazitaxel. Vom 29. März 2012 - BAnz AT 11.05.2012 B1. 2012.
19. European Medicines Agency (EMA), Korakianiti E. Reply to Joe O'Sullivan, Daniel Heinrich, Nicholas D. James, et al.'s Letter to the Editor re: The Case Against the European Medicines Agency's Change to the Label for Radium-223 for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol 2019;75:e51-2. European Urology. 2019 Mar;75(3):1.
20. European Medicines Agency (EMA). Xofigo (radium-223 dichloride). An overview of Xofigo and why it is authorised in the EU. EMA/676704/2018. EMEA/H/C/002653 (aufgerufen am 13.03.2019). 2018.
21. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 28.9.2018 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2013)8087(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel „Xofigo - Radium-223-Dichlorid“ gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. . 2018 28.9.2018(C(2018) 6459 final):1-3.
22. 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. 2018:1-394.
23. 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.
24. 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. Eur Urol. 2018 Feb;73(2):178-211.
25. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG. Methodenbeschreibung der Analyse IMS® LRx mCRPC: Best Supportive Care nach Linien. 2019.

26. ICON (<https://iconplc.com>). Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treatment Duration Study in Germany update. Final REPORT October 25th 2018. V1.0. 2018. p. 1-21.
27. Bayer Vital GmbH. mCRPC Patient Share Tracking - Ipsos Syndicated Data. 2018. p. 1-15.
28. Bayer AG. Treatment patterns and outcomes in patents with mCRPC who received 3rd LOT (Supplemental analysis to TRAMPFLAT: Treatment patterns and outcomes in patents with mCRPC who received 3rd LOT); Flatiron Health database <https://flatiron.com/real-world-evidence/>. 2018. p. 1-3.
29. Alva A, Nordquist L, Daignault S, George S, Ramos J, Albany C, et al. Clinical Correlates of Benefit From Radium-223 Therapy in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Prostate*. 2017 Apr;77(5):479-88.
30. Deshayes E, Roumiguie M, Thibault C, Beuzeboc P, Cachin F, Hennequin C, et al. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2643-51.
31. Kúronya Z, Sinkovics I, Agoston P, Biro K, Bodrogi I, Bode I, et al. A Retrospective Analysis of the First 41 mCRPC Patients with Bone Pain Treated with Radium-223 at the National Institute of Oncology in Hungary. *Pathol Oncol Res*. 2017 Oct;23(4):777-83.
32. Modi D, Hwang C, Mamdani H, Kim S, Gayar H, Vaishampayan U, et al. Radium-223 in Heavily Pretreated Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2016 Oct;14(5):373-80 e2.
33. Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *The lancet oncology*. 2016 Sep;17(9):1306-16.
34. McKay RR, Jacobus S, Fiorillo M, Ledet EM, Cotogna PM, Steinberger AE, et al. Radium-223 Use in Clinical Practice and Variables Associated With Completion of Therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Apr;15(2):e289-e98.
35. Caffo O, Lunardi A, Trentin C, Maines F, Veccia A, Galligioni E. Optimal Sequencing of New Drugs in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Dream or Reality? Current drug targets. 2016;17(11):1301-8.
36. Kairemo K, Joensuu T. Radium-223-Dichloride in Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer-Preliminary Results of the Response Evaluation Using F-18-Fluoride PET/CT. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2015 Oct 13;5(4):413-27.
37. Maines F, Caffo O, Veccia A, Trentin C, Tortora G, Galligioni E, et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Dec;96(3):498-506.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Beim Prostatakarzinom (malignen Prostatatumor) handelt es sich um eine Krebserkrankung des Mannes, bei der eine bösartige Geschwulst in der Vorsteherdrüse (Prostata) entsteht (1, 2). Die Prostata ist ein etwa walnussgroßes Organ, das aus 40 Teildrüsen besteht, die von einer Kapsel aus Bindegewebe umgeben ist. Die Prostata umschließt unterhalb der Harnblase die Harnröhre (2, 3). Bei ca. zwei Drittel der Patienten mit Prostatakarzinom bilden sich die Krebszellen in der äußeren Zone des Prostatadrüsenorgans (2-4). Ein Karzinom in diesem Bereich kann ab einer gewissen Größe bei einer rektalen Untersuchung (mit dem Finger vom Enddarm) ertastet werden (1, 2). In der Klassifikation nach ICD-10, der Klassifikation zur Einordnung von Diagnosen, wird das Prostatakarzinom unter bösartigen Neubildungen der männlichen Genitalorgane aufgeführt (ICD-10 C61: Prostata) (5).

#### Entstehung und Risikofaktoren

Die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die Faktoren, die den Verlauf beeinflussen, sind nach wie vor weitgehend unbekannt.

Übereinstimmend wird in der Literatur jedoch das steigende Alter als Hauptrisikofaktor genannt. Während vor Jahren angenommen wurde, dass das männliche Geschlechtshormon Testosteron zur Entstehung eines Prostatakarzinoms führen könnte, so ist diese Ansicht heutzutage nicht mehr haltbar (2-4, 6). Bestätigt ist jedoch, dass Testosteron eine Rolle beim Wachstum des Prostatakarzinoms spielt. Deswegen wird beim Prostatakarzinom von einem androgenabhängig wachsenden Tumor mit den entsprechenden Hormonbehandlungsmöglichkeiten gesprochen (3, 4). Bei einem gewissen Anteil der Betroffenen scheinen familiäre Faktoren beteiligt zu sein, die das Auftreten der Erkrankung begünstigen. Es besteht jedoch keine Klarheit über beteiligte Gene und deren Vererbung (1, 3). Das relative Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, steigt, wenn ein naher Verwandter oder mehrere Familienmitglieder von der Krankheit betroffen sind (7). Zusätzlich erhöht sich das Risiko, wenn es Familienmitglieder jüngeren Alters gibt, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde (7). Zu lebensstil-, ernährungs- oder umweltbedingten Risikofaktoren gibt es bislang nur eingeschränkte Erkenntnisse. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine fett- und kalorienreiche Ernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel sowie ein hoher Alkoholkonsum das Risiko erhöhen, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (1, 3). Zu einer

Reduzierung des individuellen Risikos soll die regelmäßige Einnahme von Sojaprodukten (durch die enthaltenen Phytoöstrogene) und Tomaten (durch einen hohen Lycopengehalt) beitragen (3, 7). Eine benigne Prostatahyperplasie, die mit dem Alterungsprozess zusammenhängt, stellt keinen Risikofaktor dar (3).

### **Verlauf und Prognose**

Da sich der Tumor zunächst entfernt von der Harnröhre befindet, bleibt er oft lange Zeit unbemerkt. Meist erfolgt die Diagnose erst, wenn der Tumor bereits eine gewisse Größe angenommen hat und so zu einer Einengung der Harnröhre mit den entsprechenden Störungen bei der Blasenentleerung führt (2).

Beschwerden bei der Blasenentleerung, wie sie bei Männern in höherem Alter häufiger vorkommen, werden meistens durch eine gutartige Vergrößerung der Prostata und eher selten durch ein Prostatakarzinom verursacht (3). Typische Symptome sind im frühen Stadium häufig nicht präsent, dennoch können folgende Symptome auf ein Prostatakarzinom hinweisen (2):

- vermehrter Harndrang, insbesondere nachts,
- Schwierigkeiten bei der Blasenentleerung bis zur Unfähigkeit zu urinieren,
- schwacher oder unterbrochener Harnfluss,
- Restharn in der Blase nach der Blasenentleerung.

Im fortgeschrittenen Stadium stellen sich zusätzlich zu den oben genannten möglichen Symptomen folgende Beschwerden ein (3, 4):

- Schmerzen in der Prostata,
- Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit,
- schmerzhafte oder verminderte Ejakulation,
- geringere Erektion als früher oder Impotenz,
- Beschwerden beim Stuhlgang,
- starke Schmerzen im unteren Rückenbereich, im Becken, in den Hüften oder den Oberschenkeln, die durch Knochenmetastasen verursacht werden.

Das Prostatakarzinom kann in seinen Verlaufsformen sehr unterschiedlich sein. Manche bösartigen Veränderungen der Prostata wachsen so langsam oder schließlich überhaupt nicht mehr, dass sie zu Lebzeiten des Patienten zu keinerlei Beschwerden führen. Andere Tumore wachsen langsam, neigen jedoch dazu, sich mit der Zeit über ihre eigene begrenzende Kapsel hinaus, entlang der Nervenfasern in Lymphbahnen und -knoten sowie in die Knochen auszubreiten. Darüber hinaus können auch Verläufe mit sehr aggressivem Wachstum und rascher Ausbreitung des Tumors beobachtet werden, die innerhalb weniger Jahre zum Tode führen (3).

Bei 88%<sup>2</sup> der Patienten (8), die ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) aufweisen und sich demzufolge in einem späten Stadium befinden, treten Knochenmetastasen auf (9-17). Diese bilden sich zuerst an Knochen des Rumpfs, vor allem an der Wirbelsäule, später können sie jedoch auch an anderen Lokalisationen des Skeletts entstehen (18).

Für das Prostatakarzinom kann – wie bei anderen Tumorerkrankungen – eine Stadieneinteilung nach dem TNM-System (2, 3) erfolgen. Die Einteilung nach Stadien gibt sowohl Aufschluss über die Prognose des Patienten als auch über die Möglichkeiten der Behandlung. Die Einteilung wird dabei nach den folgenden drei Gesichtspunkten vorgenommen: Tiefeninfiltration bzw. Größe/Ausdehnung des Tumors (T), Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M). In Tabelle 3-8 wird die TNM-Stadieneinteilung für Tumore dargestellt.

Tabelle 3-8: TNM-Stadieneinteilung für Tumore

<b>T - Größe und Ausdehnung des Primärtumor</b>	
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor (weder tastbar noch mit bildgebenden Verfahren sichtbar)
T2	Tumor durch Tastuntersuchung oder Bildgebung nachweisbar, begrenzt auf die Prostata
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel und/oder infiltriert die Samenblase
T4	Tumor infiltriert andere benachbarte Strukturen (z. B. Blase, Enddarm, Schließmuskulatur) oder ist an die Beckenwand fixiert
<b>N - Beteiligung der Lymphknoten</b>	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachweisbar

Quelle: (2, 3)

Eine weitere Möglichkeit für die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms ist das System der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) (19). Neben dem TNM-System berücksichtigt dieses System auch den prostataspezifischen Antigen-Wert (PSA-Wert) und den Gleason-Score des Patienten. Beim PSA handelt es sich um ein Enzym, das auch bei gesunden Männern in den Drüsen der Prostata produziert wird. Ist der PSA-Wert erhöht, deutet dies auf eine Gewebeveränderung hin. Bei Patienten mit Prostatakarzinom kann mittels der Erhöhung bzw. Verringerung des PSA-Werts eine Progression bzw. ein Ansprechen des Tumors auf eine Therapie festgestellt werden. Für die Ermittlung des Gleason-Scores wird der

<sup>2</sup> Dieser Wert wurde durch eine bibliographische Recherche im Indikationsgebiet mCRPC ermittelt (siehe Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Radium-223-dichlorid (Xofigo®). Modul 3 A, Stand: 13.12.2013. 2013; siehe Referenzliste)

Entdifferenzierungs-Grad der häufigsten und zweithäufigsten Zellpopulation des Tumors separat auf einer Skala bewertet und daraufhin die Werte der beiden Zellpopulationen addiert. Für den Gleason-Score können sich Werte zwischen 2 und 10 ergeben, wobei höhere Werte auf eine geringere Differenzierung der Zellen des Tumors hinweisen (3, 20). Die Stadieneinteilung nach UICC ist Tabelle 3-9 zu entnehmen.

Tabelle 3-9: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC 8. Edition

UICC-Stadium	Primär-tumor	Regionäre Lymph-knoten	Fern-metastasen	PSA-Wert	Gleason-Score
Stadium I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
Stadium II A	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10 und PSA <20	Gleason ≤6
	T2a, b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
Stadium II B	T2c	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Jeder Gleason-Score
	T1-2	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Gleason ≥8
Stadium III	T3a, b	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
	T4	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
Stadium IV	Jedes T	N1	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
	Jedes T	Jedes N	M1	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score

Quelle: (19)

Der Metastasierungsstatus im späteren Erkrankungsstadium und die durch Knochenmetastasen verursachten symptomatischen skelettbezogenen Ereignisse beeinflussen maßgeblich die Prognose des Patienten. In den UICC-Stadien I und II weisen Patienten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 80-90% auf. Ähnliche Überlebensraten, ca. 85% nach 10 Jahren, zeigen auch Patienten, bei denen der Prostatakrebs erst im Stadium III diagnostiziert wurde. Bei nachgewiesener Lymphknotenbeteiligung ohne Fernmetastasierung beträgt das relative 10-Jahres-Überleben noch 48%, während bei Nachweis von Fernmetastasen das relative 10-Jahres-Überleben bei nur noch 3% liegt (3). Eine nationale Kohortenstudie von mehr als 23.000 Männern mit Prostatakarzinom in Dänemark zeigte, dass Patienten mit Prostatakarzinom und Knochenmetastasen eine schlechtere Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen als Patienten ohne Knochenmetastasen (vgl. Abbildung 1) (21). Laut dieser Studie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Prostatakarzinom, Knochenmetastasen und symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen weniger als 1% (21).

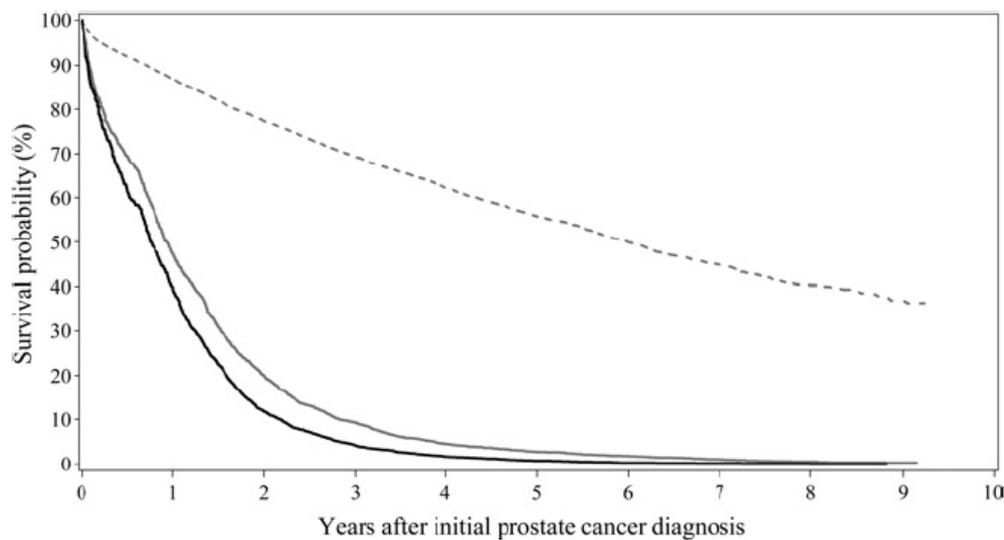


Abbildung 1: Überleben bei Männern mit Prostatakarzinom ohne (gestrichelte Linie) und mit Knochenmetastasen (durchgehende graue Linie) sowie symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen während der *Follow-up*-Perioden (durchgehende schwarze Linie)

Quelle: (21)

Neben dem Stadium des Prostatakarzinoms ist für die Therapieentscheidung wichtig, ob es sich bei dem Karzinom um ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom (*Castration-Resistant Prostate Cancer*, CRPC) handelt oder nicht. Hier sei darauf hingewiesen, dass in der Literatur unterschiedliche Begriffe zur Beschreibung des rezidivierenden Prostatakarzinoms nach einer Hormontherapie angewendet werden. Unter anderem werden die Ausdrücke HRPC, CRPC und androgen- oder hormon-unabhängiges Karzinom verwendet, wobei in den letzten zehn Jahren die Bezeichnung CRPC immer häufiger benutzt wird (20). In einer Publikation von *Miller et al.* 2011 wird sogar behauptet, dass der Begriff HRPC durch CRPC ersetzt wird (22). Der Einfachheit halber wird im Verlauf dieses Dossiers zur Beschreibung des rezidivierenden Prostatakarzinoms unter oder nach einer Hormontherapie einheitlich der Begriff CRPC verwendet.

Da die Tumorzellen beim Prostatakrebs hormonabhängig wachsen, werden bei einem fortgeschrittenen Tumor Hormontherapien (Antiandrogen-Therapien) eingesetzt, die ein Absenken des Testosteronspiegels auf das sogenannte „Kastrationsniveau“ erreichen. Spricht das Prostatakarzinom nicht mehr auf die Behandlung an und wird progredient – d. h. es wächst trotz Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau – so spricht man von einem CRPC.

In den aktuellsten Leitlinien der *European Association of Urology* (EAU) werden für die Diagnose eines CRPC folgende Kriterien genannt (20):

- Serumkastrationslevel von Testosteron (Testosteron < 50 ng/dl oder < 1,7 nmol/l) und entweder
  - biochemische Progression:

Drei Anstiege des PSA in Folge mit mindestens einwöchigem Abstand, die jeweils in einer 50%-igen Erhöhung über den ursprünglich gemessenen Tiefstwert resultieren, sowie eine PSA-Konzentration von > 2 ng/ml

oder

- radiologische Progression:

Das Auftreten von zwei oder mehr neuer Knochenläsionen beim Knochenscan oder einer Weichteilläsion unter Verwendung der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST). Die symptomatische Progression allein ist zur Diagnose eines CRPC nicht ausreichend.

Eine Kastrationsresistenz kann theoretisch in sehr unterschiedlichen Tumorsituationen auftreten: vom Karzinom ohne Metastasen bis zum Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen oder viszerale Metastasen (22). Kastrationsresistente Patienten werden in der Regel trotz Progression weiter mit einer Antiandrogen-Therapie behandelt. Dies beruht darauf, dass es weiterhin hormonsensitive Zellklone gibt, deren Wachstum durch die fortgesetzte Suppression unterdrückt werden kann. Die Kastrationsresistenz oder Hormonrefraktärität ist daher nicht mit einer kompletten Hormoninsensitivität gleichzusetzen (22).

### **Patientengruppen, die für eine Behandlung mit Radium-223-dichlorid in Frage kommen**

Radium-223-dichlorid wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom 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.

Die Patientengruppe bzw. Zielpopulation umfasst damit Patienten ab der dritten Therapielinie, die sich im Stadium IV nach UICC mit Knochenmetastasen befinden. Diese haben unter anderem bereits eine Hormontherapie (mit LHRH-Analoga) erhalten; dennoch kommt es zu anschließender Progredienz, d. h. Kastrationsresistenz, des Tumors. Im Stadium IV nach UICC hat das Karzinom bereits Metastasen gebildet (7), und die Lebensqualität der Patienten wird nicht nur durch die Symptome, die in diesem Stadium der Erkrankung auftreten, sondern zusätzlich auch durch Nebenwirkungen der Behandlungen wie z. B. Hormontherapien, Bestrahlungen und systemische zytostatische Chemotherapien beeinträchtigt. Bei Patienten mit mCRPC treten Knochenmetastasen mit einer Häufigkeit von 88%<sup>3</sup> auf. Diese erscheinen zuerst an Knochen des Rumpfes, vor allem an der Wirbelsäule, später können sie sich auch an allen anderen Stellen des Skeletts bilden (18). In der Folge leiden die Betroffenen häufig an Frakturen, Rückenmarkskompressionen, Anämien (Blutarmut), Leukozytopenien (Mangel an

---

<sup>3</sup> Dieser Wert wurde durch eine bibliographische Recherche im Indikationsgebiet mCRPC ermittelt (siehe Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Radium-223-dichlorid (Xofigo®). Modul 3 A, Stand: 13.12.2013. 2013; siehe Referenzliste)

Leukozyten, d. h. weißen Blutkörperchen) und Thrombozytopenien (Mangel an Thrombozyten, d. h. Blutplättchen), die wiederum zu Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Erschöpfung und Blutungen führen können (18). Die Wahrscheinlichkeit, dass bei diesen Patienten symptomatische skelettbezogene Ereignisse (z. B. Frakturen, Rückenmarkskompression, etc.) auftreten, ist hoch. Zudem wird ihnen eine geringere Überlebenschance im Vergleich zu Patienten ohne Knochenmetastasen prognostiziert (21).

Die Therapie für die Patienten der Zielpopulation ist nicht mehr darauf ausgerichtet, eine Heilung zu erreichen. Ziel der Therapien ist, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und somit das Überleben zu verlängern, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern bzw. zu sichern. Im Vordergrund stehen dabei individuell abgestimmte Therapien.

### **Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms**

Für die Behandlung des Prostatakarzinoms stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Wahl der Behandlung muss patientenindividuell getroffen werden und ist im Wesentlichen vom Stadium des Tumors abhängig, d. h. von der Tatsache, ob der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose noch auf die Prostata begrenzt ist oder ein Befall des umgebenden Gewebes vorliegt bzw. ob sich bereits Metastasen in Lymphknoten und anderen Organsystemen gebildet haben (2).

Hat der Tumor die Kapsel der Prostata nicht überschritten, ist eine Heilung durch eine Operation oder Bestrahlung prinzipiell möglich. Überschreitet der Tumor die Kapsel, wird als erste Therapieoption eine Hormonbehandlung als Monotherapie oder in Kombination mit einer der anderen Methoden empfohlen. Liegen bereits Metastasen vor, wird der Patient mit einer Hormontherapie und danach – sofern es sein Allgemeinzustand zulässt – mit zytostatischer Chemotherapie behandelt. In diesem Stadium können auch verschiedene Therapieverfahren (Bestrahlung, Chemotherapie, Operation, Schmerztherapie) einzeln oder kombiniert angewendet werden, um den Krankheitsprozess aufzuhalten, die Lebenszeit zu verlängern und Beschwerden zu lindern (2, 3).

### ***Therapie im frühen Stadium***

- „*Watchful waiting*“/ „*Active surveillance*“  
Unter bestimmten Bedingungen muss trotz der Diagnose Prostatakarzinom nicht sofort mit einer Behandlung begonnen werden, sondern es kann eine abwartende Haltung mit Verlaufskontrollen (*watchful waiting*) erwogen werden. Dazu zählen z. B. kleine, organbegrenzte Tumore mit einer günstigen Gewebsreife (geringe Unterscheidung der normalen Gewebszellen zu den Tumorgewebszellen), ein unauffälliger Tastbefund oder ein niedriger PSA-Wert (PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml) (7). Dabei spielt auch das Alter des Patienten (ob  $>75$  Jahre) eine Rolle. Unter diesen Voraussetzungen ist ein langsamer Progress der Erkrankung wahrscheinlich. Bei Patienten im höheren Alter und/oder mit ernstesten Begleiterkrankungen muss zwischen dem Nutzen und den Risiken einer möglichen Therapie abgewogen werden (3, 4, 7). Bei vielen Patienten handelt es sich um sogenannte klinisch nicht signifikante Karzinome, welche im Grunde für den Betroffenen

nicht lebensbedrohlich sind. Diese Patienten werden auch als Niedrigrisikogruppe bezeichnet und müssen engmaschig überwacht (*active surveillance*), jedoch noch nicht behandelt werden (1, 4, 7).

- *Operation*

Bei Tumoren, die auf die Prostata beschränkt sind und die Kapsel der Prostata noch nicht überschritten haben, bietet sich als Behandlungsmöglichkeit vor allem eine radikale bzw. totale Prostataektomie an, bei der die Prostata entfernt wird. Hauptziel ist es, das Tumorgewebe vollständig zu entfernen und damit eine Heilung zu erreichen. Dabei wird darauf geachtet, die Harnkontinenz und die erektile Funktion möglichst zu erhalten (2, 4, 7).

- *Bestrahlung/ Brachytherapie*

Eine Bestrahlung kommt als Alternative zur Operation oder als zusätzliche Therapie zur Minimierung des Rezidivrisikos in Frage (7), insbesondere dann, wenn ein chirurgischer Eingriff aus gesundheitlichen Gründen oder aufgrund fortgeschrittenen Alters des Patienten nicht durchgeführt werden kann bzw. nicht erwünscht ist (2). Unterscheiden kann man zwischen der perkutanen Bestrahlung (von außen) und der Brachytherapie (von innen). Für die perkutane Bestrahlung wird die passende Bestrahlungstechnik und erforderliche Strahlendosis mittels dreidimensionaler Bestrahlungsplanung berechnet. Das Bestrahlungsfeld umfasst immer die Prostata und je nach Tumorstadium können auch noch benachbarte Strukturen, z. B. die Samenblase miterfasst werden. Umgebende Lymphknoten werden nur in seltenen Fällen bestrahlt. Bei der Brachytherapie werden kleine radioaktive Stifte in die Prostata eingebracht, die dort nach und nach ihre radioaktive Strahlung abgeben (4).

- *Kältetherapie/ HIFU-Therapie*

Mit der Kältetherapie und dem hoch intensivierten fokussierten Ultraschall (sogenannte HIFU-Therapie) stehen zwei weitere Verfahren zur lokalen Behandlung des Prostatakarzinoms zur Verfügung. Die Wirksamkeit dieser Therapieformen wurde allerdings noch nicht durch Langzeitergebnisse belegt. Beide Therapien kommen als weitere Behandlungsmöglichkeit für ein örtlich begrenztes Prostatakarzinom in Frage, wenn die Betroffenen nicht operiert oder bestrahlt werden können bzw. möchten (4).

### ***Therapie im fortgeschrittenen Stadium***

Ist der Tumor nicht mehr auf die Prostata beschränkt, sondern hat sich bereits in benachbarte Gewebe ausgebreitet und Metastasen z. B. in Lymphknoten oder Knochen gebildet, ist eine Operation oder Bestrahlung als Einzeltherapie unzureichend. Nun kommen auch systemische Therapien (z. B. Hormontherapien) zum Einsatz, die nicht nur in der Prostata, sondern im ganzen Körper wirken (2, 4, 7).

Das Hauptziel der Hormontherapie besteht darin, die Bildung bzw. die Wirkung des männlichen Geschlechtshormons Testosteron zu hemmen, da Testosteron das Prostatakarzinom zum Wachstum anregt (2). Es lassen sich vier konventionelle Therapien

voneinander unterscheiden (operative Kastration, LHRH-Analoga, LHRH-Antagonisten und Antiandrogene), wobei die ersten drei die Testosteronproduktion unterdrücken, während die vierte die Wirkung von Testosteron an den Tumorzellen blockiert (2). Bei unzureichendem Therapieergebnis können neuartige Antiandrogentherapien mit z. B. Abirateronacetat zur Hemmung der Testosteronsynthese oder Enzalutamid zur Hemmung des Signalwegs erwogen werden (2). Im Folgenden werden die unterschiedlichen Hormontherapien kurz dargestellt:

- *Operative Kastration*  
Hierbei wird ein Großteil des hormonaktiven Hodengewebes entfernt, womit eine weitere Produktion von Testosteron unterbunden wird. Diese Intervention ist allerdings für viele Männer eine erhebliche seelische Belastung, da sie unter anderem zu Impotenz führen kann (2, 4).
- *LHRH-Analoga: Buserelin, Goserelin, Histrelin, Leuprorelin, Triptorelin*  
*Luteinizing Hormone-Releasing-Hormone (LHRH)-Analoga*, auch Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga genannt, ähneln in ihrer Struktur dem Hormon LHRH, welches eine Rolle bei der Übermittlung des Signals zur Testosteronproduktion in den Hoden spielt. Durch ihre hormonähnliche Wirkung lösen LHRH-Analoga eine Art Signalkaskade aus, die durch eine Dauerstimulation und negative Rückkoppelung letzten Endes zu einer Blockade der Testosteronproduktion führt. LHRH-Analoga unterdrücken also indirekt die Synthese von Testosteron im Hoden (2, 4).
- *LHRH-Antagonisten: Degarelix*  
LHRH-Antagonisten, auch GnRH-Antagonisten genannt, sind Wirkstoffe, die eine antagonistische Wirkung am LHRH-Rezeptor haben und über diese das Signal zur Testosteronbildung über die LH-Freisetzung hemmen. Im Unterschied zu den LHRH-Analoga unterbinden die LHRH-Antagonisten den Signalweg direkt durch eine Blockade der LHRH-Rezeptoren, wodurch es zu einer sofortigen Unterdrückung der Testosteronproduktion kommt (2, 4).
- *Antiandrogene: Bicalutamid, Flutamid*  
Antiandrogene unterdrücken die Wirkung von Testosteron, indem sie die Testosteronrezeptoren in der Tumorzelle blockieren (2).
- *Neuartige Antiandrogene: Abirateronacetat, Enzalutamid*  
Sind die Ergebnisse der oben beschriebenen Hormontherapien unzureichend, kann z. B. eine medikamentöse Blockade der Testosteronproduktion mit Abirateronacetat oder die Hemmung des Androgenrezeptor-Signalwegs mit Enzalutamid erwogen werden (2).

Mögliche Nebenwirkungen aller Hormontherapien sind Hitzewallungen und Schweißausbrüche, verminderter sexueller Antriebskraft und Impotenz sowie ein erhöhtes Risiko, an *Diabetes mellitus* und einer Verminderung der Knochendichte zu leiden (2). Zudem treten bei vielen Patienten depressive Stimmungsveränderungen und Antriebsarmut auf (4).

### ***Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit Knochenmetastasen (umfasst das Anwendungsgebiet von Radium-223-dichlorid)***

Haben sich im Verlauf der Erkrankung Knochenmetastasen gebildet, sind die Möglichkeiten einer kurativen tumorspezifischen Behandlung zumeist erschöpft.

Sofern es der gesundheitliche Zustand des Patienten zulässt, können im fortgeschrittenen metastasierten Stadium weitere systemische Therapien, wie antihormonelle Therapien oder Chemotherapien zum Einsatz kommen. Ziel der Behandlung ist es, die Ausbreitung von Metastasen – als Treiber von Morbidität und Mortalität – zum Stillstand zu bringen und die durch die Metastasen verursachten Schmerzen und Knochenbrüche zu vermeiden, die Lebensqualität zu verbessern und zusätzlich eine Lebensverlängerung zu erreichen. Bei der Wahl der Therapie sind stets die therapieassoziierten Nebenwirkungen gegen die zu erwartenden Therapieresultate kritisch abzuwägen.

Kommt eine weitere systemische Therapie nicht infrage, stehen Therapien zur Verfügung, die sich auf Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität beschränken. Diese Therapiesituation wird als palliativ bezeichnet (2, 23). Zur palliativen Therapie von Knochenmetastasen werden neben der analgetischen (d. h. schmerzlindernden) Behandlung verschiedene Therapieoptionen empfohlen, wie z. B. perkutane Bestrahlungstherapien (ggf. in Kombination mit chirurgischer Intervention bei spinaler Kompression), Bisphosphonate und Denosumab (Hemmung des Knochenabbaus durch Osteoklasten) sowie  $\beta$ -emittierende Radionuklide (7).

Die Therapieoptionen im fortgeschrittenen Stadium des mCRPC werden im Folgenden beschrieben.

#### *Therapien mit dem vorrangigen Therapieziel der Überlebensverlängerung*

- ***Neuartige Antiandrogene: Abirateronacetat, Enzalutamid***  
Als antihormonelle Therapieoption verbleiben in diesem Erkrankungsstadium die Wirkstoffe Abirateronacetat und Enzalutamid. Abirateronacetat blockiert die Androgensynthese. Die Behandlung mit Abirateronacetat kann sowohl vor als auch nach einer Chemotherapie erfolgen. Enzalutamid ist ein Androgenrezeptor-Antagonist, der in Europa seit April 2013 für Patienten mit mCRPC nach Docetaxeltherapie zugelassen ist (20). Sowohl bei einer Behandlung mit Abirateronacetat als auch mit Enzalutamid konnte in Studien für Patienten mit mCRPC ein Überlebensvorteil gezeigt werden (24, 25).
- ***Chemotherapien: Cabazitaxel, Docetaxel***  
Als überlebensverlängernde Chemotherapien verbleiben in diesem Erkrankungsstadium das dreiwöchentliche Schema von Docetaxel sowie das im März 2011 in Europa zugelassene Cabazitaxel (7, 26, 27). Beide Chemotherapien beruhen auf einem relativ unspezifischen Mechanismus zur Hemmung des Zellwachstums. Dadurch werden auch gesunde Zellen angegriffen, was zu starken Nebenwirkungen führt. Die meisten Nebenwirkungen beruhen nicht auf einer immunologischen, sondern auf einer nicht-immunologischen Reaktion (28). In der S3-Leitlinie werden u. a. folgende

Nebenwirkungen der Medikamente genannt: Übelkeit/Erbrechen, Allergie, Neutropenie/Infektionen, Thrombozytopenie, Anämie, Diarrhoe (7). Trotz starker Nebenwirkungen werden die verschiedenen Chemotherapien im klinischen Alltag häufig angewendet (7).

*Therapien mit vorrangigem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen*

- *Bisphosphonate und Denosumab*

Wenn Tumorzellen in das Knochengewebe eindringen und sich vermehren, führt dies zu strukturellen Veränderungen des betroffenen Knochens und so zu einem Stabilitätsverlust. Bisphosphonate und Denosumab können gezielt zur Stabilisierung der Knochen beitragen. Sie verhindern bzw. reduzieren den Knochenabbau, indem sie die Aktivität der Osteoklasten (Knochenfresszellen) hemmen. In der medikamentösen Therapie der Knochenmetastasen werden Bisphosphonate wie z. B. Zoledronat eingesetzt, um Knochenkomplikationen oder Knochenschmerzen zu lindern (4, 7). Sie reduzieren das Auftreten symptomatischer skelettbezogener Ereignisse und stehen somit als symptomlindernde Therapieoption zur Verfügung. (20, 29). Eine zytostatische bzw. antitumoröse Wirkung weisen sie jedoch nicht auf und zeigen auch keinen Überlebensvorteil.

- *Behandlung mit  $\beta$ -emittierenden Radionukliden: Sr-89, Sm-153*

Bei Knochenschmerzen, die durch Hormon- und Chemotherapie nicht mehr kontrolliert werden, können  $\beta$ -Strahlen emittierende Radionuklide angewendet werden. Diese radioaktiven Substanzen werden intravenös verabreicht und lagern sich aufgrund des pathologisch erhöhten Knochenstoffwechsels im durch die Metastasen veränderten Knochengewebe an. Dort geben sie ihre Strahlung ab und beeinträchtigen das Wachstum der Metastasen (4, 28). In Deutschland sind die Substanzen Strontium-89 (Sr-89) und Samarium-153 (Sm-153) zugelassen und werden durch die „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ empfohlen (7).

- *PSMA-Radioligandentherapie:  $^{177}\text{Lutetium}$*

PSMA ist ein Eiweißkörper, der auf der Zelloberfläche von Prostatakarzinomzellen um ein Vielfaches häufiger exprimiert ist als auf gesunden Zellen. Der PSMA-Rezeptor schleust an ihn gebundene Proteine über Endozytose in die Zelle. In der Therapie wird dieser Rezeptor mit einem Peptid angesteuert, an das  $^{177}\text{Lutetium}$  angekoppelt wurde. Der  $\beta$ -Emittent  $^{177}\text{Lutetium}$  penetriert das Gewebe höchstens 2 mm tief und zeigt in Folge eine spezifische Wirkung auf Tumorzellen und gleichzeitig eine geringe Wirkung auf das umliegende Gewebe. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie kann Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA angeboten werden (7).

- *Weitere Therapien:*

Im palliativen Stadium können außerdem zur Symptomlinderung Steroide wie z. B. Dexamethason (H02AB02), Prednisolon (H02AB06) oder Prednison (H02AB07), lokale perkutane Strahlentherapie oder symptombezogene Supportivtherapien (z. B. konventionelle Schmerztherapie) angewendet werden.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Der therapeutische Bedarf für „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 Therapie geeignet ist“ liegt in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, in der Reduktion der Morbidität sowie in der Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomlinderung und Vermeidung von Folgekomplikationen. Um dies zu erreichen, sind Therapieoptionen indiziert, die sowohl eine hohe Wirksamkeit in Form einer Verlängerung des Gesamtüberlebens als auch eine geringe Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen für den Patienten darstellen.

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.

Die bisher in der Praxis etablierten Therapien werden im Folgenden dargestellt.

Chemotherapien wie Docetaxel (nach dem dreiwöchentlichen Schema) (ATC: L01CD02) oder Cabazitaxel (ATC: L01CD04) und neuartige Antiandrogentherapien wie Abirateronacetat (ATC: L02BX03) oder Enzalutamid (ATC: L02BB) wirken systemisch - nicht lokal und gezielt auf Knochenmetastasen - und besitzen durch die systemische Wirkung charakteristisch belastende Nebenwirkungen:

In der klinischen Phase III-Studie von Enzalutamid wurden Kopfschmerzen und Hitzewallungen als sehr häufig auftretende Nebenwirkungen dokumentiert. Weitere Nebenwirkungen sind unter anderem Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Leukopenie, Neutropenie), psychiatrische Erkrankungen (visuelle Halluzinationen und

Angst) und Gefäßerkrankungen (Hypertonie) (30). Bei Abirateronacetat sind Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Rückenschmerzen und Übelkeit zu erwähnen. Es kommt sehr häufig zu Hypertonie, peripheren Ödemen, Harnwegsinfekten, Hypokaliämie, häufig zu Herzinsuffizienz, *Angina pectoris*, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Lebertoxizität mit Anstieg von Leberwerten und gelegentlich zu Nebenniereninsuffizienz (31).

Docetaxel und Cabazitaxel sind konventionelle Chemotherapeutika und von ähnlichem Typ. Sie verursachen sehr häufig hämatologische Toxizität (Anämie, Leukopenie, Neutropenie sowie Thrombozytopenie) (10, 11, 32) mit entsprechenden Infektionskomplikationen bis hin zum neutropenen Fieber und zur Sepsis. Sie verursachen auch sehr häufig gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Abdominalschmerz (26, 27).

Eine weitere Option im Rahmen einer palliativen Behandlung stellt ein Behandlungsversuch mit Lutetium-177-PSMA dar. Die Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie ist in drei Formen verfügbar, die sich in ihren Nebenwirkungen unterscheiden. <sup>177</sup>Lu-J591 ist ein makromolekularer radioaktiv markierter humanisierter monoklonaler Antikörper mit mäßiger Wirkung und verursacht häufige schwere Myelosuppression. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 und <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T (*Imaging and Therapy*) sind niedermolekulare Inhibitoren des PSMA, die eine bessere Wirkungen aufweisen und weniger Nebenwirkungen verursachen als <sup>177</sup>Lu-J591. In zwei Studien entwickelten sich bei 10 von 35 Patienten bzw. 21 von 47 Patienten schwere Thrombozytopenien nach der Behandlung mit <sup>177</sup>Lu-J591. 31 von 82 (39%) Patienten, die mit <sup>177</sup>Lu-J591 behandelt wurden, entwickelten eine Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 gegenüber 6 von 243 (2%) der mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 und <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T behandelten Patienten (33).

Weitere Therapien mit dem Ziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sind Steroide (Dexamethason (H02AB02), Prednisolon (H02AB06) und Prednison (H02AB07)), Bisphosphonate/Anti-RANKL-Antikörper, lokale perkutane Strahlentherapie und symptombezogene Supportivtherapien (z. B. konventionelle Schmerztherapie). Diese Substanzen wirken nicht lebensverlängernd.

Radium-223-dichlorid ist ein  $\alpha$ -Strahlung emittierendes Radionuklid und bewirkt sowohl eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, als auch eine Reduktion der Morbidität und eine Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomlinderung und Vermeidung von Folgekomplikationen. Als Calciummimetikum reichert es sich gezielt in den Regionen mit erhöhtem Knochenstoffwechsel – also den Knochenmetastasen – an. Die  $\alpha$ -Strahlung wirkt mit ihrer geringen Reichweite (weniger als 10 Zelldurchmesser) zytotoxisch auf angrenzende Tumorzellen, wobei gleichzeitig die Schädigung des umliegenden normalen Gewebes minimiert wird (34). Für Radium-223-dichlorid wurde eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 3,6 Monaten nachgewiesen (35), während das Sicherheitsprofil mit dem von Best Supportive Care vergleichbar ist (36, 37).

Radium-223-dichlorid wird in der aktuellen EAU-Guideline als einzige lebensverlängernde Substanz empfohlen, die gleichzeitig spezifisch auf Knochenmetastasen wirkt. Die hämatologische Toxizität wird als gering eingestuft (20).

Somit steht für erwachsene 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 mit Radium-223-dichlorid ein spezifisch wirkendes Arzneimittel zur Verfügung, das im fortgeschrittenen mCRPC-Stadium einen Überlebensvorteil erreicht und die Symptome und Komplikationen der Knochenmetastasen (Hauptmetastasierungsorgan bei CRPC ist das Skelett) mindert. Darüber hinaus verbessert Radium-223-dichlorid durch die gute Verträglichkeit die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten (35).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die epidemiologische Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland – insbesondere zu Kastrationsresistenz und Metastasierungsstatus – ist stark eingeschränkt. Um dennoch die Patientenpopulation, die für eine Behandlung mit Radium-223-dichlorid infrage kommt, zu quantifizieren, muss auf verschiedene Quellen unterschiedlicher Qualität zurückgegriffen werden.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst ein Überblick über die Epidemiologie des Prostatakarzinoms allgemein gegeben, danach die Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2019 berechnet und abschließend die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet von Radium-223-dichlorid bestmöglich ermittelt.

#### Überblick über die Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland

Die Basis der folgenden Darstellung bilden die Zahlen aus einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (38) sowie dem aktuellsten Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) zu Krebs in Deutschland (6), der auch Prognosen für das Jahr 2018 enthält.

In Deutschland stellt Prostatakrebs mit aktuell jährlich etwa 60.000 Neuerkrankungen inzwischen die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern dar (6). Im Jahr 2014 (aktuellste gesicherte Zahl) wurde bei 57.370 Männern ein Prostatakarzinom neu diagnostiziert (6). Im selben Jahr starben 13.704 Männer an der Erkrankung. Die 5-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2014 insgesamt bei 271.800 Patienten (6).

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologische Maßzahlen der Krankheit für die Jahre 2013 und 2014, sowie eine Prognose für das Jahr 2018 – unabhängig von spezifischen Krankheits- bzw. Therapiestadien – ist der Tabelle 3-10 zu entnehmen.

Tabelle 3-10: Übersicht über die wichtigsten epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C61

<b>Maßzahlen zur Inzidenz</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>Prognose für 2018</b>
Inzidenz	60.170	57.370	60.700
Rohe Inzidenzrate (je 100.000)	152,5	144,5	150,7
Standardisierte Inzidenzrate <sup>a</sup> (je 100.000)	99,0	92,7	92,7
Mittleres Erkrankungsalter (Median)	71	72	
<b>Maßzahlen zur Mortalität</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
Sterbefälle	13.408	13.704	13.900
Rohe Sterberate (je 100.000)	34,0	34,5	34,6
Standardisierte Sterberate <sup>a</sup> (je 100.000)	20,0	19,7	19,4
Mittleres Sterbealter (Median)	79	79	79
<b>Prävalenz &amp; Überlebensraten</b>		<b>5 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>
Prävalenz		271.800	494.800
Absolute Überlebensrate (2013-2014) <sup>b</sup>		76 (74-78)	59 (57-62)
Relative Überlebensrate (2013-2014) <sup>b</sup>		91 (89-93)	90 (88-92)
a: altersstandardisiert nach Europastandard			
b: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)			
Quelle: (6)			

Die Prostata ist die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen bei Männern und ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Alters. Vor dem 50. Lebensjahr tritt Prostatakrebs kaum auf und das mediane Erkrankungsalter beträgt in Deutschland ca. 70 Jahre. Am häufigsten ist die Altersgruppe der 70 - 79 Jahre alten Männer betroffen. Die Zahl der jährlich neu auftretenden Prostatakarzinome stieg bis 2010 kontinuierlich an und fällt seitdem – auch altersstandardisiert – wieder ab (siehe Tabelle 3-11). Der bereits seit den frühen 1980er Jahren zu beobachtende Anstieg der Inzidenz kann größtenteils auf die inzwischen frühere und häufigere Diagnose vieler Tumore durch den PSA-Test als Früherkennungsmethode zurückgeführt werden (6). Eine dezidierte Darstellung der altersspezifischen Inzidenz für die Jahre 2004 bis 2014 findet sich in Tabelle 3-11.

Tabelle 3-11: Altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms ICD-10 C61, Deutschland, 2004 bis 2014

Altersgruppe	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<44	72	77	110	132	102	97	119	114	108	82	77
45-49	456	483	535	554	579	629	722	717	659	631	575
50-54	1.512	1.639	1.731	1.805	1.915	1.850	2.045	2.118	2.003	2.063	1.925
55-59	4.099	3.977	4.413	4.759	4.857	4.787	4.942	4.840	4.651	4.488	4.308
60-64	10.392	9.534	9.079	8.759	8.429	8.211	8.402	8.645	8.452	7.844	7.373
65-69	14.828	15.221	16.502	17.110	16.453	15.336	14.283	12.523	11.311	9.901	9.384
70-74	12.459	12.857	13.999	15.154	15.778	16.231	17.223	17.449	16.616	14.871	13.337
75-79	9.740	9.982	10.695	10.744	10.354	9.860	10.382	10.829	11.050	10.815	11.078
80-84	5.190	5.171	5.311	5.544	5.958	5.882	6.155	6.285	6.017	5.439	5.216
85+	2.770	2.996	3.392	3.726	3.825	3.937	4.029	4.050	3.948	4.040	4.095
Gesamt	61.518	61.937	65.767	68.287	68.250	66.820	68.302	67.570	64.815	60.174	57.368

Quellen: (6, 38)

Das Lebenszeitrisiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, lag nach Angaben des RKI im Jahr 2014 bei 11,9% (6) und ist differenziert nach Alter der Tabelle 3-12 zu entnehmen. Auch hier wird das ab dem 60. Lebensjahr steigende Erkrankungsrisiko deutlich.

Tabelle 3-12: Erkrankungsrisiko in Deutschland nach Alter, ICD-10 C61, Datenbasis 2014

Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren		Jemals	
35	< 0,1%	(1 von 4.300)	12,1%	(1 von 8)
45	0,4%	(1 von 230)	12,2%	(1 von 8)
55	2,3%	(1 von 43)	12,3%	(1 von 8)
65	5,4%	(1 von 18)	11,2%	(1 von 9)
75	5,4%	(1 von 19)	7,8%	(1 von 13)
Lebenszeitrisiko			11,9%	(1 von 8)

Quelle: (6)

Das Lebenszeitrisiko, an einem Prostatakarzinom zu sterben, lag – laut RKI – im Jahr 2014 bei 3,3% (6) und ist ebenfalls altersabhängig. Obwohl die Sterberate seit 2003 leicht rückläufig ist, steht das Prostatakarzinom in der Statistik der krebsbedingten Todesursachen bei Männern – mit über 13.000 Sterbefällen im Jahr 2014 – in Deutschland an zweiter Stelle (6). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate hat sich über die letzten Jahre in Deutschland deutlich verbessert und liegt inzwischen bei 91%, die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 90% (6). Unter anderem kann die Verbesserung auf eine frühe Diagnose zurückgeführt werden (6). Dies spiegelt sich auch in einer leichten Verschiebung der altersspezifischen Sterbefälle aus der Altersgruppe der 60 - 69 Jahre alten Männer hin zu den über 85jährigen Männer wider (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Altersspezifische Sterbefälle Prostatakarzinom, ICD-10 C61, Deutschland, 2005-2015

Altersgruppe	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<44	8	17	11	8	5	5	11	10	3	5	3
45-49	27	25	26	20	33	34	27	22	21	28	15
50-54	108	115	79	82	109	100	98	101	98	88	109
55-59	246	258	290	261	252	260	260	274	252	250	260
60-64	644	563	557	545	518	556	581	566	633	601	625
65-69	1.313	1.431	1.412	1.450	1.320	1.233	1.093	1.037	999	976	964
70-74	1.724	1.924	1.904	1.961	2.113	2.246	2.244	2.228	2.078	2.097	2.034
75-79	2.459	2.494	2.411	2.536	2.503	2.452	2.684	2.512	2.832	2.935	2.974
80-84	2.366	2.348	2.366	2.626	2.641	2.903	3.074	2.892	2.988	2.903	2.954
85+	2.308	2.402	2.392	2.645	2.723	2.887	3.252	3.315	3.504	3.821	3.962
Gesamt	11.203	11.577	11.448	12.134	12.217	12.676	13.324	12.957	13.408	13.704	13.900

Quelle: basiert auf (38)

Der Anstieg des Sterberisikos ab dem 65. Lebensjahr ist der folgenden Tabelle 3-14 zu entnehmen.

Tabelle 3-14: Sterberisiko in Deutschland nach Altersgruppe, ICD-10 C61, Datenbasis 2014

Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	Jemals
35	< 0,1% (1 von 120.000)	3,3% (1 von 30)
45	< 0,1% (1 von 4.800)	3,4% (1 von 30)
55	0,2% (1 von 570)	3,5% (1 von 29)
65	0,7% (1 von 150)	3,7% (1 von 27)
75	1,9% (1 von 52)	3,8% (1 von 27)
Lebenszeitrisiko		3,3% (1 von 31)

Quelle: (6)

Zusammenfassend wird in Abbildung 2 die Entwicklung der Inzidenz und Sterbefälle bzw. der Inzidenz- und Sterberaten für die Jahre 2004 bis 2014 dargestellt.

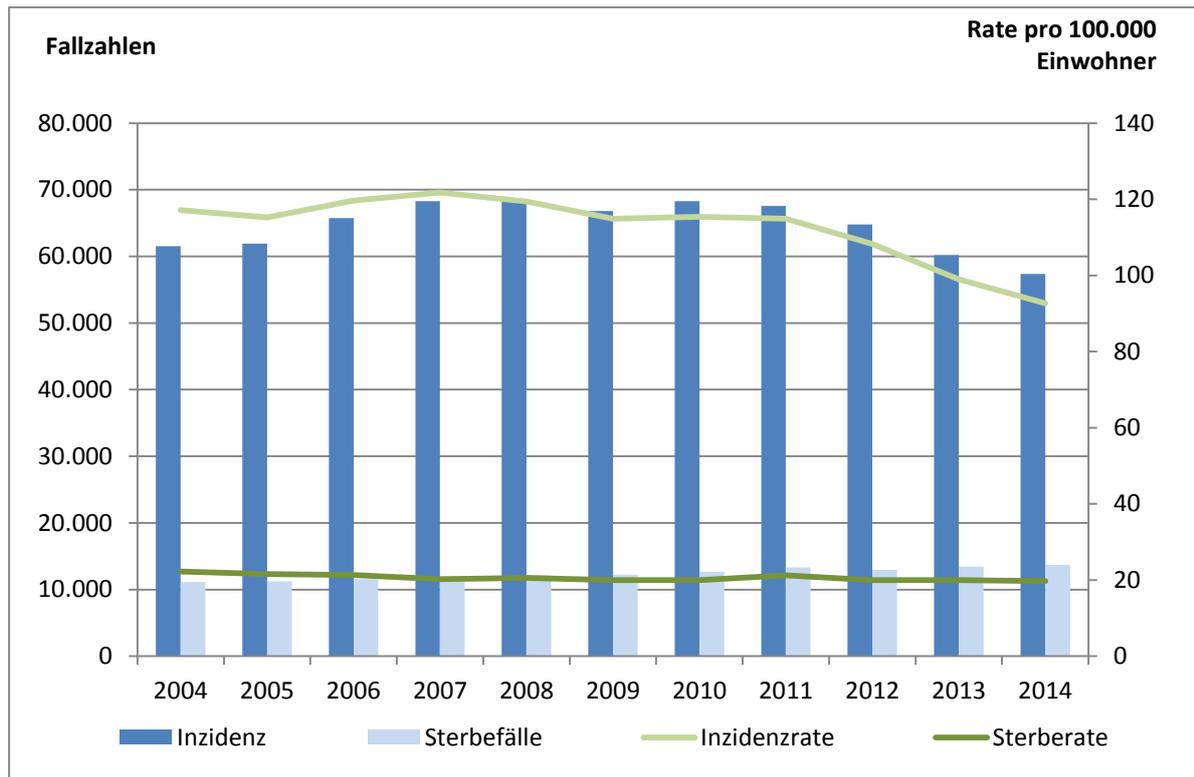


Abbildung 2: Jährliche Inzidenz und Sterbefälle sowie jeweilige -raten ICD-10 C61, Deutschland, 2004 bis 2014

Quellen: Daten entnommen aus (6, 38), eigene Darstellung

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Prognose der Inzidenz und Prävalenz ist mit großen Unsicherheiten verbunden. Dies führt auch regelmäßig zu deutlichen Abweichungen der prognostizierten und tatsächlichen Kennzahlen, die vom RKI publiziert werden.

Basierend auf den oben beschriebenen epidemiologischen Daten des RKI ist kein eindeutiger Trend für die Populationsentwicklung der nächsten Jahre abzuleiten. Daher wird der Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz von 2004 bis 2014 für die Projektion der Kennzahlen herangezogen.

Tabelle 3-15: Projektion epidemiologischer Kennzahlen des Prostatakarzinoms, Deutschland 2004 bis 2024

	<b>Inzidenz</b>	<b>5-J-Prävalenz</b>	<b>10-J-Prävalenz</b>	<b>Mortalität</b>
2004	61.518	237.626	NA	11.135
2005	61.937	253.876	NA	11.203
2006	65.767	268.580	NA	11.577
2007	68.287	277.934	NA	11.448
2008	68.250	283.071	NA	12.134
2009	66.820	286.777	468.382	12.217
2010	68.302	291.550	486.241	12.676
2011	67.570	292.412	500.168	13.324
2012	64.815	288.665	504.612	12.957
2013	60.174	280.840	500.995	13.408
2014	57.368	271.837	494.821	13.704
2015	NA	NA	NA	13.900
<b>Mittelwert</b>	<b>64.619<sup>a</sup></b>	<b>275.743<sup>a</sup></b>	<b>492.537<sup>b</sup></b>	<b>12.474<sup>c</sup></b>
2015	64.619	275.743	492.537	13.900 <sup>d</sup>
2016	64.619	275.743	492.537	12.474
2017	64.619	275.743	492.537	12.474
2018	64.619	275.743	492.537	12.474
2019	64.619	275.743	492.537	12.474
2020	64.619	275.743	492.537	12.474
2021	64.619	275.743	492.537	12.474
2022	64.619	275.743	492.537	12.474
2023	64.619	275.743	492.537	12.474
2024	64.619	275.743	492.537	12.474
NA: Not Available (nicht verfügbar); <i>kursiv</i> : extrapolierte Mittelwerte a: Mittelwert basierend auf den Jahren 2004-2014 b: Mittelwert basierend auf den Jahren 2009-2014 c: Mittelwert basierend auf den Jahren 2004-2015 d: Wert für 2015				

Quellen: (38) und eigene Berechnung

Da die Inzidenzen und Prävalenzen in den letzten Jahren der Datenerfassung eher rückläufig waren, überschätzen die extrapolierten Werte ggf. die tatsächlichen Kennzahlen der künftigen Jahre. Sie liegen jedoch im Bereich der Schätzungen des RKI. In seinem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 prognostizierte das RKI „unter der Annahme ab 2013 gleichbleibender Erkrankungsraten in allen Altersgruppen“ die absolute Zahl der Neuerkrankungen in 2020 auf 66.800 (39). De facto war in 2014 jedoch bereits ein

geringfügiger Abfall der Inzidenzen zu sehen. Der aktuellere Bericht zum „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ aus dem Jahr 2017 prognostiziert 60.700 neu erkrankte Patienten für das Jahr 2018. (6) Der in Tabelle 3-15 angenommene Mittelwert liegt damit in dem vom RKI prognostizierten Bereich.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Radium-223-dichlorid (Xofigo®)		
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 in Frage kommen <i>(ST-Population)</i>	3.179	2.835
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>	1.091 - 1.930	973 - 1.721

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Xofigo® ist 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 zugelassen, 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.

Zur Zahl der Patienten in der GKV, für welche Xofigo® laut Zulassung in Frage kommt, liegen keine Zahlen aus Statistiken oder Registern vor, sodass eine Abschätzung vorgenommen werden muss.

Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, wurden in diesem Dossier zwei Teilpopulationen betrachtet:

- 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 (*ST-Population*),
- Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (*BSC-Population*).

### Quantifizierung der Zielpopulation

Als Ausgangspunkt für die Berechnung wurden die Beschlüsse des G-BA über die Zielpopulation von Cabazitaxel, Abirateronacetat und Enzalutamid in der Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, herangezogen. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 6.300 Patienten in der GKV (40-42).

Ausgehend von der Annahme, dass die Mittelwerte der epidemiologischen Kennzahlen aus den Jahren 2004 bis 2014 wie oben ausgeführt fortgeschrieben werden können, sollte auch diese Zahl unverändert sein.

Tabelle 3-17: Berechnung der Zielpopulation

Zeile	Patientenpopulation	Anzahl Patienten <sup>a</sup>	Erläuterung/Quelle
	<b>ST-Population</b>		
1	GKV-Patienten mit mCRPC und systemischer Zweitlinientherapie <sup>b</sup> (2L)	10.877	Datenbasis: IMS® LRx Datenbank; Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2
2	Teilmenge von 1: GKV-Patienten mit mCRPC und systemischer Therapie in der dritten oder einer höheren Linie	5.563	Datenbasis: IMS® LRx Datenbank; Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2

Zeile	Patientenpopulation	Anzahl Patienten <sup>a</sup>	Erläuterung/Quelle
3	Erwachsene Männer in der GKV mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, und die für eine systemische Therapie in Frage kommen (2L)	6.300	Beschlüsse des G-BA zu Cabazitaxel, Abirateronacetat und Enzalutamid (40-42)
4	Teilmenge von 3: GKV-Patienten mit mCRPC, die für eine systemische Therapie in der dritten oder einer höheren Linie in Frage kommen	3.222	ermittelt auf Basis des Zahlenverhältnisses von Zeile 2 zu Zeile 1
5	Teilmenge von 4: <b>GKV-Patienten</b> mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen, die für eine systemische Therapie in der dritten oder einer höheren Linie in Frage kommen ( <b>ST-Population</b> )	<b>2.835</b>	<b>ST-Population</b> ; 88% von Zeile 4 (Erläuterung siehe Text)
6	<b>Gesamtbevölkerung</b> ; Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen, die für eine systemische Therapie in der dritten oder einer höheren Linie in Frage kommen ( <b>ST-Population</b> )	3.179	ermittelt auf Basis von Zeile 5 ausgehend von 72,23 Mio. GKV- und 8,75 Mio. PKV-Versicherten in 2017 (43)
<b>BSC-Population</b>			
7	Anteil GKV-Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen nach der zweiten Therapielinie, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <b>BSC-Population; maximaler Wert</b> )	38%	IMS <sup>®</sup> LRx Datenbank; Tabelle 3-1; <i>Nachbeobachtungszeit 3 Monate</i> ; Anteil BSC in 3L+
8	Anteil GKV-Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen nach der zweiten Therapielinie, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <b>BSC-Population; minimaler Wert</b> )	26%	IMS <sup>®</sup> LRx Datenbank; Tabelle 3-2; <i>Nachbeobachtungszeit 6 Monate</i> ; Anteil BSC in 3L+
9	<b>GKV-Patienten</b> mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen nach der zweiten Therapielinie, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <b>BSC-Population; maximaler Wert</b> )	1.721	<b>Maximalwert</b> ; basierend auf Zeile 5; Anteil von 38% (Zeile 7) an der gesamten Zielpopulation gemäß Ausführungen in Abschnitt 3.1.2

Zeile	Patientenpopulation	Anzahl Patienten <sup>a</sup>	Erläuterung/Quelle
10	<b>GKV-Patienten</b> mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen nach der zweiten Therapielinie, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <b>BSC-Population; minimaler Wert</b> )	973	<b>Minimalwert</b> ; basierend auf Zeile 5; Anteil von 26% (Zeile 8) an der gesamten Zielpopulation gemäß Ausführungen in Abschnitt 3.1.2
11	<b>Gesamtbevölkerung</b> ; Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen nach der zweiten Therapielinie, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <b>BSC-Population; maximaler Wert</b> )	1.930	<b>Maximalwert</b> ; ermittelt auf Basis von Zeile 9 ausgehend von 72,23 Mio. GKV- und 8,75 Mio. PKV-Versicherten in 2017 (43)
12	<b>Gesamtbevölkerung</b> ; Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen nach der zweiten Therapielinie, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <b>BSC-Population; minimaler Wert</b> )	1.091	<b>Minimalwert</b> ; ermittelt auf Basis von Zeile 10 ausgehend von 72,23 Mio. GKV- und 8,75 Mio. PKV-Versicherten in 2017 (43)
<p>a: Die Berechnungen wurden mittels Excel durchgeführt. Die Ergebnisse aus den einzelnen Berechnungsschritten wurden in Excel nicht zwischengerundet und sind in der vorliegenden Tabelle ohne Nachkommastellen dargestellt.</p> <p>b: Gemessen im Zeitraum Juni 2016 bis Dezember 2018, Population in 2L unabhängig von der jeweiligen systemischen Vortherapie.</p>			

Zur Ermittlung der Zielpopulation wurde die in Abschnitt 3.1.2 beschriebene Auswertung der IMS<sup>®</sup> LRx Datenbank von IQVIA unterstützend herangezogen.

In der IMS<sup>®</sup> LRx Datenbank wurden im Zeitraum Juni 2016 bis Dezember 2018 alle Patienten (N=32.630) mit mindestens einer Verschreibung zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms und mindestens drei bzw. sechs Monaten Beobachtungszeit nach der letzten Therapielinie eingeschlossen.

### Quantifizierung der ST-Population

10.877 Patienten in der IMS<sup>®</sup>-Stichprobe (Zeile 1) erhielten eine systemische Zweitlinientherapie. Der gewählte Rechenansatz geht davon aus, dass mit Beginn der Betrachtung alle Patienten, bei denen eine Dritt- oder höherlinige systemische Therapie durchgeführt wurde, für eine Therapie mit Xofigo<sup>®</sup> in Frage kommen. Ausgehend von diesem Prävalenzansatz resultieren daraus 5.563 Patienten in einer Dritt- oder höherlinigen Therapie (Zeile 2). Diese Zahlen wurden zur Zahl der Patienten in einer Zweitlinientherapie (Zeile 1) ins Verhältnis gesetzt und das prozentuale Verhältnis auf die 6.300 Patienten des G-BA-Beschlusses (Zeile 3) übertragen. Hieraus ergeben sich 3.222 GKV-Patienten in der dritten oder einer höheren

Linie (Zeile 4), die für eine Therapie mit Xofigo® in Frage kommen. Dabei wird die Annahme zugrunde gelegt, dass Xofigo® bei diesen Patienten vorher nicht eingesetzt wurde.

Eine Reduktion der Zielpopulation resultiert aus der Einschränkung der Zulassungsindikation auf Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen. Bei 88%<sup>4</sup> der Patienten, die ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) aufweisen und sich demzufolge in einem späten Stadium befinden, treten Knochenmetastasen auf (9-17). Dies reduziert die GKV-ST-Teilpopulation auf 2.835 Patienten (Zeile 5).

Nicht berücksichtigt wird dabei der Anteil an Patienten mit viszeralen Metastasen. Diese treten, wie im Vorgängerdossier quantifiziert, bei etwa 19% der mCRPC-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen auf. Damit überschätzt die Berechnung voraussichtlich die tatsächliche Zielpopulation.

Ausgehend von 72,23 Mio. GKV- und 8,75 Mio. PKV-Versicherten in 2017 (43) ergeben sich 3.179 Patienten in der ST-Teilpopulation (Zeile 6).

### **Quantifizierung der BSC-Population**

Die BSC-Population umfasst erwachsene Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

Wie im Abschnitt 3.1.2 anhand von Versorgungsdaten dargestellt wurde, liegt der Anteil systemischer Therapien nach einer Zweitlinientherapie bei etwa 60 bis 70%. Nach einer zweiten oder höheren Therapielinie erhalten 26% (unterer Wert; IMS® LRx Datenbank; Zeile 8) bis 38% (oberer Wert, IMS® LRx Datenbank; Zeile 7) der Patienten eine BSC.

Ausgehend von den Zahlen für die ST-Population (Zeile 5) wurden die entsprechenden Patientenzahlen für die BSC-Population berechnet. Der niedrigste und der höchste Wert wurden zur Abschätzung der Spanne an potentiellen GKV-Patienten herangezogen, die nach der zweiten oder einer höheren Therapielinie eine BSC erhalten. Diese Spanne reicht von 973 bis 1.721 Patienten (Zeilen 9 und 10).

Ausgehend von 72,23 Mio. GKV- und 8,75 Mio. PKV-Versicherten in 2017 (43) ergibt sich eine Spanne von 1.091 bis 1.930 Patienten in der BSC-Teilpopulation (Zeilen 11 und 12).

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen*

---

<sup>4</sup> Dieser Wert wurde durch eine bibliographische Recherche im Indikationsgebiet mCRPC ermittelt (siehe Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Radium-223-dichlorid (Xofigo®). Modul 3 A, Stand: 13.12.2013. 2013; siehe Referenzliste)

sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Radium-223-dichlorid (Xofigo®)	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 und die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen ( <i>ST-Population</i> )	Kein Zusatznutzen belegbar	2.835
	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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, wurden in diesem Dossier zwei Teilpopulationen betrachtet:

- Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet; dies umfasst in Abgrenzung zur zweiten Teilpopulation Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (*ST-Population*).
- Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (*BSC-Population*).

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Radium-223-dichlorid wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebiets liegt für die Teilpopulation an erwachsenen Patienten, für

die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (*BSC-Population*), vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Um eine Übersicht zu Therapieoptionen des mCRPC zu beschreiben, wurde nach gültigen Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften recherchiert und deren Aussagen zu empfohlenen Therapien im Anwendungsgebiet ausgewertet. Der Zeitraum der Recherche wurde auf die Jahre 2013-2018 beschränkt, da sich durch die Zulassung der ersten Hormonantagonisten (Abirateronacetat, Enzalutamid) in 2013 eine maßgebliche Veränderung der Therapiemöglichkeiten des mCRPC ergab.

Es wurden folgende Leitlinien deutscher und internationaler Fachgesellschaften als maßgeblich für Empfehlungen zur Therapie in Deutschland identifiziert und in der Beschreibung herangezogen:

- 1) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe und Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (7);
- 2) Guidelines on Prostate Cancer der *European Association of Urology* (EAU) (20);

- 3) Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (44);
- 4) Prostate cancer: diagnosis and management des *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (45)
- 5) Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) (46).

### **Informationsbeschaffung für Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4**

Um verlässliche Informationen zu Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland angeben zu können, wurden der aktuellste Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) „Krebs in Deutschland“ (2017) sowie die Ergebnisse einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI (2018) herangezogen, da das RKI die zentrale Einrichtung des Bundesministeriums für Gesundheit auf dem Gebiet der Krankheitsüberwachung ist (6, 38). Diese Quellen stellen die Grundlage zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland dar.

Ergänzend wurden die in Abschnitt 3.1.2 beschriebenen Analysen von Versorgungsdaten für die Quantifizierung der Zielpopulation verwendet.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Robert Koch Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. 2010.
2. Bayerische Krebsgesellschaft e.V. Patientenratgeber Prostatakrebs. 2. aktualisierte Auflage. 2014.
3. Kraywinkel K, Lehnert M, Bertram H, Ptok C, Semjonow A, Hense H-W. Schwerpunktbericht 1: Prostatakrebs. Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2003. 2006.
4. Deutsche Krebshilfe, Deutsche Krebsgesellschaft. Die blauen Ratgeber Prostatakrebs. 2016.
5. Robert Koch Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 36 - Prostataerkrankungen. 2007.
6. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. 2017.
7. 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. 2018:1-394.

8. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Xofigo®): Modul 3 A, Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen; Stand: 13.12.2013. 2013:1-127.
9. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, et al. Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer: results from ASCENT, a double-blinded, randomized comparison of high-dose calcitriol plus docetaxel with placebo plus docetaxel. *Cancer*. 2008 Jan 15;112(2):326-30.
10. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011 May 26;364(21):1995-2005.
11. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
12. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, George D, Mahoney JF, Stadler WM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *Journal of clinical oncology*. 2012 May 1;30(13):1534-40.
13. Leaf AN, Prokert K, Corcoran C, Catalano PJ, Trump DL, Harris JE, et al. Phase III study of combined chemohormonal therapy in metastatic prostate cancer (ECOG 3882): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2003;20(2):137-46.
14. Machiels JP, Mazzeo F, Clause M, Filleul B, Marcelis L, Honhon B, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology*. 2008 Nov 10;26(32):5261-8.
15. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Oct 7;351(15):1513-20.
16. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
17. Inoue T, Segawa T, Kamba T, Yoshimura K, Nakamura E, Nishiyama H, et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology*. 2009 May;73(5):1104-9.
18. Wolff JM, Heine K. Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom: UNI-MED Verlag; 2009.
19. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.

20. 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 März 2017:1-146.
21. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of urology*. 2010 Jul;184(1):162-7.
22. Miller K. Castration resistant prostate cancer 2011. *Aktuelle Urol*. 2011 Mar;42(2):95-102.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Konsultationsfassung. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.01 - Dezember 2018. AWMF-Registernummer: 128/001-OL. 2018:1-558.
24. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
25. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
26. Sanofi-Aventis Group. Fachinformation Jevtana® 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information: April 2017. 2019.
27. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendadocel 20 mg/ml, Stand der Information: Januar 2018. 2019.
28. Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 2013 Apr;31(4):277-88.
29. Wedding U. Schmerztherapie bei onkologischen Patienten. *Der Onkologe*. 2009;15(7):663-8.
30. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation Xtandi™ 40 mg Weichkapseln, Stand der Information: Oktober 2018. 2019.
31. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Zytiga® 500 mg Filmtabletten; Stand der Information: November 2017. 2019.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 114; Dossierbewertung A11-24, Version: 1.0, Stand: 12.01.2012 (aufgerufen am 20.02.2019); 2012: Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003\\_Cabazitaxel\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003_Cabazitaxel_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF).
33. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, et al. Third-line treatment and (177)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar;45(3):496-508.

34. Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, Bruland OS, Larsen RH. Targeting of osseous sites with alpha-emitting <sup>223</sup>Ra: comparison with the beta-emitter <sup>89</sup>Sr in mice. *Journal of nuclear medicine* : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2003 Feb;44(2):252-9.
35. 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 Jul 18;369(3):213-23.
36. 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 Jul;8(7):587-94.
37. Alemayehu B, Buysman E, Parry D, Becker L, Nathan F. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. *J Med Econ*. 2010;13(2):351-61.
38. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Datenstand: 29.11.2017 auf [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage) (aufgerufen am 20.11.2018). 2018.
39. Robert Koch Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
40. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Abirateronacetat. Vom 29. März 2012 – BAnz AT 02.05.2012 B3. 2012.
41. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Cabazitaxel. Vom 29. März 2012 - BAnz AT 11.05.2012 B1. 2012.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (20. Februar 2014). Berlin. 2014.
43. Verband der Ersatzkrankenkassen (VDEK). Krankenversicherungsschutz der Bevölkerung in Prozent und Millionen, 2017 - Bundesgebiet. 2019; Available from: [https://www.vdek.com/presse/daten/b\\_versicherte.html](https://www.vdek.com/presse/daten/b_versicherte.html) (aufgerufen am 07.03.2019).
44. 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.
45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. 2014:1-45.

46. 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. Eur Urol. 2018 Feb;73(2):178-211.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Radium-223-dichlorid</i>	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 ( <i>ST-Population</i> )	In Zyklen (alle 4 Wochen)	6	1
optional in Kombination mit LHRH-Analogen		Kontinuierlich	2-4	84-168
Triptorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	168
Goserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	4	84
Leuprorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	168
Buserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	4	84
<i>Radium-223-dichlorid</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> )	In Zyklen (alle 4 Wochen)	6	1
optional in Kombination mit LHRH-Analogen		Kontinuierlich	2-4	84-168
Triptorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	168
Goserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	4	84
Leuprorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	168
Buserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	4	84
<b>ZVT</b>				
<i>Abirateronacetat</i>	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und	Kontinuierlich Einmal täglich	365	1
+ Prednisolon; alternativ Prednison		Kontinuierlich Einmal täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)	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 ( <i>ST-Population</i> )	Kontinuierlich	2-4	84-168
Triptorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	168
Goserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	4	84
Leuprorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	168
Buserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	4	84
<i>Enzalutamid</i>	Erwachsene 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 ( <i>ST-Population</i> )	Kontinuierlich Einmal täglich	365	1
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)		Kontinuierlich	2-4	84-164
Triptorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	168
Goserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	4	84
Leuprorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	168
Buserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	4	84
<i>Cabazitaxel</i>	Erwachsene 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	In Zyklen (alle 3 Wochen)	17	1
+ Prednisolon; alternativ Prednison		Kontinuierlich Einmal täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet ( <i>ST-Population</i> )			
<i>Docetaxel</i>	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	In Zyklen (alle 3 Wochen)	17	1
+ Prednisolon; alternativ Prednison	angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet ( <i>ST-Population</i> )	Kontinuierlich Einmal täglich <sup>a</sup>	365	1
<i>Spezielle ambulante palliative Versorgung (SAPV)</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> )	Kontinuierlich	365	1
<i>Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie</i>	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen,	In Zyklen (alle 6 Wochen)	4	1 (+1 Tag Nachüberwachung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (BSC-Population)			
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Prednisolon und Prednison können in Abhängigkeit vom Protokoll einmal täglich (10mg) oder zweimal täglich (5mg) gegeben werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Angaben zum Behandlungsmodus von Radium-223-dichlorid

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Radium-223-dichlorid im Indikationsgebiet mCRPC mit Knochenmetastasen entsprechen den Dosisempfehlungen, die der Fachinformation von Radium-223-dichlorid zu entnehmen sind (1). Das Behandlungsschema für Xofigo® umfasst eine Aktivität von 55 kBq pro kg Körpergewicht, die in 4-wöchigem Abstand sechsmal intravenös injiziert werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® bei der Anwendung von mehr als sechs Injektionen wurden nicht untersucht.

Xofigo® ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon). Eine medizinische Kastration mit einem LHRH-Analogen kann während der Behandlung mit Radium-223-dichlorid von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden:

- Triptorelin wird entweder als vierwöchentliche Therapie oder als 3- bzw. als 6-Monats-Therapie eingesetzt.
- Goserelin wird monatlich in einzelnen Fertigspritzen oder als 3-Monats-Depotimplantat verabreicht.
- Leuprorelin kann monatlich, als 3- oder als 6-Monats-Depotpräparat verabreicht werden.
- Buserelin wird täglich mittels Sprühstößen oder als 2- bzw. 3-Monats-Depot verabreicht.

Bei den Angaben in Tabelle 3-19 wurde das wirtschaftlichste Verabreichungsintervall zugrunde gelegt.

**Angaben zum Behandlungsmodus von Abirateronacetat in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison und unter Beibehaltung der bestehenden Androgen-deprivation (LHRH-Analogon)**

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (2-8). Abirateronacetat wird täglich verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg. Die Therapie mit Abirateronacetat erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Abirateronacetat notwendig machen. Abirateronacetat ist in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon als steroidale Begleitmedikation einzunehmen. Die empfohlene Dosis von Prednison bzw. Prednisolon beträgt 10 mg täglich. Die kontinuierliche Therapie mit Prednison bzw. Prednisolon erfolgt jeweils an 365 Tagen pro Patient pro Jahr. Eine medizinische Kastration mit einem LHRH-Analogon soll während der Behandlung mit Abirateronacetat von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden:

- Triptorelin wird entweder als vierwöchentliche Therapie oder als 3- bzw. als 6-Monats-Therapie eingesetzt.
- Goserelin wird monatlich in einzelnen Fertigspritzen oder als 3-Monats-Depotimplantat verabreicht.
- Leuprorelin kann monatlich, als 3- oder als 6-Monats-Depotpräparat verabreicht werden.
- Buserelin wird täglich mittels Sprühstößen oder als 2- bzw. 3-Monats-Depot verabreicht.

Bei den Angaben in Tabelle 3-19 wurde jeweils das wirtschaftlichste Verabreichungsintervall zugrunde gelegt.

**Angaben zum Behandlungsmodus von Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogon)**

Der Behandlungsmodus wurde aus den entsprechenden Fachinformationen entnommen (5-9). Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid als tägliche Einmalgabe. Eine medizinische Kastration mit einem LHRH-Analogon soll während der Behandlung mit Abirateronacetat von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden:

- Triptorelin wird entweder als vierwöchentliche Therapie oder als 3- bzw. als 6-Monats-Therapie eingesetzt.
- Goserelin wird monatlich in einzelnen Fertigspritzen oder als 3-Monats-Depotimplantat verabreicht.
- Leuprorelin kann monatlich, als 3- oder als 6-Monats-Depotpräparat verabreicht werden.
- Buserelin wird täglich mittels Sprühstößen oder als 2- bzw. 3-Monats-Depot verabreicht.

Bei den Angaben in Tabelle 3-19 wurde jeweils das wirtschaftlichste Verabreichungsintervall zugrunde gelegt.

**Angaben zum Behandlungsmodus von Cabazitaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison**

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (3, 4, 10).

Empfohlen wird die Verabreichung von 25 mg/m<sup>2</sup> Cabazitaxel als einstündige intravenöse Infusion alle drei Wochen in Kombination mit der täglichen Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon während der gesamten Behandlung.

**Angaben zum Behandlungsmodus von Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison**

Der Behandlungsmodus von Docetaxel und Prednisolon bzw. Prednison wurde den entsprechenden Fachinformationen entnommen (3, 4, 11).

Docetaxel wird alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Zusätzlich wird der Patient täglich mit 2 x 5mg Prednisolon bzw. Prednison behandelt.

Da für Docetaxel mit Prednisolon/Prednison keine Begrenzung der Behandlungsdauer aus der Fach- und Gebrauchsinformation zu entnehmen ist, wird von einer einjährigen Behandlungsdauer ausgegangen (11). Docetaxel wird in 3-wöchigem Abstand 17-mal per annum verabreicht.

Zur Berechnung der Kosten für Prednisolon bzw. Prednison wird in Analogie zum oben beschriebenen Vorgehen bei Abirateronacetat und Cabazitaxel die einmal tägliche Verabreichung herangezogen.

**Angaben zum Behandlungsmodus von BSC**

Kommt eine systemische Therapie mit Zytostatika (Cabazitaxel, Docetaxel) oder Antiandrogenen (Abirateronacetat, Enzalutamid) nicht in Betracht, zielt die Behandlung primär auf eine Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität ab. Gemäß § 37b (1) SGB V haben *„Versicherte mit einer nicht heilbaren, fortschreitenden und weit fortgeschrittenen Erkrankung bei einer zugleich begrenzten Lebenserwartung, die eine besonders aufwändige Versorgung benötigen, [...] Anspruch auf spezialisierte ambulante Palliativversorgung.“*

Hinsichtlich der SAPV-Leistungen wird ein kontinuierlicher Behandlungsmodus angesetzt. Es wird angenommen, dass mindestens einmal täglich bis zum Tod Leistungen anfallen.

Die kontinuierliche Inanspruchnahme von BSC-Leistungen entspricht bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr 365 Behandlungstagen.

Eine weitere Option im Rahmen einer palliativen Behandlung stellt ein Behandlungsversuch mit Lutetium-177-PSMA dar. Dieses kann stationär verabreicht werden, wenn die Voraussetzungen nach § 2 Abs. 1a SGB V erfüllt sind: Es liegt eine lebensbedrohliche

Erkrankung vor, die anerkannten Behandlungsmöglichkeiten sind ausgeschöpft, und es besteht eine „nicht ganz entfernt liegende Aussicht“ auf Behandlungserfolg. Darüber hinaus wurden in einem Konsensus zwischen Hochschulkliniken und dem MDK Nordrhein Kriterien für einen rationalen und wirtschaftlichen Einsatz definiert (12). Üblicherweise werden 4 Zyklen im Abstand von 6–8 Wochen (12) bzw. 4–6 Wochen (13) in die Klinik durchgeführt, sofern der PSA-Wert während der Behandlung konstant bleibt oder abfällt. Der Patient bleibt gemäß Strahlenschutzverordnung für 48 Stunden nach der Injektion stationär. So wird dafür gesorgt, dass der Urin nicht ausgeleitet wird; eine abschließende Messung gewährleistet, dass keine Grenzwerte überschritten sind (13).

Da die weiteren, im Rahmen der Palliativsituation verordneten Medikamente patientenindividuell stark variieren, wird im vorliegenden Dossier auf eine Quantifizierung der im Rahmen der BSC verabreichten Medikamente verzichtet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
<i>Radium-223-dichlorid</i>	Erwachsene 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	In Zyklen (alle 4 Wochen)	6
optional in Kombination mit LHRH-Analogen		Kontinuierlich	365
Triptorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	365
Goserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	365
Leuprorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	365
Buserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	LHRH-Analoga) fortschreitet ( <i>ST-Population</i> )		
<i>Radium-223-dichlorid</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> )	In Zyklen (alle 4 Wochen)	6
optional in Kombination mit LHRH-Analogen		Kontinuierlich	365
Triptorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	365
Goserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	365
Leuprorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	365
Buserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	365
<b>ZVT</b>			
<i>Abirateronacetat</i>	Erwachsene 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 ( <i>ST-Population</i> )	Kontinuierlich Einmal täglich	365
+ Prednisolon; alternativ Prednison		Kontinuierlich Einmal täglich	365
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)		Kontinuierlich	365
Triptorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	365
Goserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	365
Leuprorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	365
Buserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	365
<i>Enzalutamid</i>	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen	Kontinuierlich Einmal täglich	365
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)		Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Triptorelin	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 ( <i>ST-Population</i> )	Kontinuierlich Alle 6 Monate	365
Goserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	365
Leuprorelin		Kontinuierlich Alle 6 Monate	365
Buserelin		Kontinuierlich Alle 3 Monate	365
<i>Cabazitaxel</i>	Erwachsene 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 ( <i>ST-Population</i> )	In Zyklen (alle 3 Wochen)	17
+ Prednisolon; alternativ Prednison		Kontinuierlich Einmal täglich	365
<i>Docetaxel</i>	Erwachsene 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	In Zyklen (alle 3 Wochen)	17
+ Prednisolon; alternativ Prednison		Kontinuierlich Einmal täglich <sup>a</sup>	365

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
	Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet ( <i>ST-Population</i> )		
<i>Spezielle ambulante palliative Versorgung (SAPV)</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> )	Kontinuierlich	365
<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> )	In Zyklen (alle 6 Wochen)	4 (+ 4 Tage Nachüberwachung )
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Prednisolon und Prednison können in Abhängigkeit vom Protokoll einmal täglich (10mg) oder zweimal täglich (5mg) gegeben werden.</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD

(Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Radium-223-dichlorid</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>ST-Population</i> )	6	4.675 kBq	28.050 kBq (keine amtliche DDD-Angabe)
optional in Kombination mit LHRH-Analogon		365		
Triptorelin		365	22,5 mg (alle 6 Monate)	365 x 0,134 mg = 48,9 mg (bei Gabe alle 6 Monate: 22,5 mg x 2 = 45,0 mg)
Goserelin		365	10,8 mg (alle 3 Monate)	365 x 0,129 mg = 47,1 mg (bei Gabe alle 3 Monate: 10,8 mg x 4 = 43,2 mg)
Leuprorelin		365	45,0 mg (alle 6 Monate)	2 x 1 DE = 2 DE (bei Gabe alle 6 Monate: 45,0 mg x 2 = 90,0 mg)
Buserelin		365	9,45 mg (alle 3 Monate)	365 x 0,11 mg = 40,2 mg (bei Gabe alle 3 Monate: 9,45 mg x 4 = 37,8 mg)
<i>Radium-223-dichlorid</i>	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte	6	4.675 kBq	28.050 kBq (keine amtliche DDD-Angabe)
optional in Kombination mit LHRH-Analogon		365		
Triptorelin		365	22,5 mg	365 x 0,134 mg = 48,9 mg (bei Gabe alle 6 Monate:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen		(alle 6 Monate)	22,5 mg x 2 = 45,0 mg)
Goserelin	Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet (BSC-Population)	365	10,8 mg (alle 3 Monate)	365 x 0,129 mg = 47,1 mg (bei Gabe alle 3 Monate: 10,8 mg x 4 = 43,2 mg)
Leuprorelin		365	45,0 mg (alle 6 Monate)	2 x 1 DE = 2 DE (bei Gabe alle 6 Monate: 45,0 mg x 2 = 90,0 mg)
Buserelin		365	9,45 mg (alle 3 Monate)	365 x 0,11 mg = 40,2 mg (bei Gabe alle 3 Monate: 9,45 mg x 4 = 37,8 mg)
<b>ZVT</b>				
Abirateronacetat	Erwachsene 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 (ST-Population)	365	1 g	365 x 1 g = 365 g
+ Prednisolon; alternativ Prednison		365	10,0 mg	365 x 10 mg = 3.650 mg
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)		365		
Triptorelin		365	22,5 mg (alle 6 Monate)	365 x 0,134 mg = 48,9 mg (bei Gabe alle 6 Monate: 22,5 mg x 2 = 45,0 mg)
Goserelin		365	10,8 mg (alle 3 Monate)	365 x 0,129 mg = 47,1 mg (bei Gabe alle 3 Monate: 10,8 mg x 4 = 43,2 mg)
Leuprorelin		365	45,0 mg (alle 6 Monate)	2 x 1 DE = 2 DE (bei Gabe alle 6 Monate: 45,0 mg x 2 = 90,0 mg)
Buserelin		365	9,45 mg (alle 3 Monate)	365 x 0,11 mg = 40,2 mg (bei Gabe alle 3 Monate: 9,45 mg x 4 = 37,8 mg)
Enzalutamid		Erwachsene Patienten mit	365	160,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)	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 ( <i>ST-Population</i> )	365		
Triptorelin		365	22,5 mg (alle 6 Monate)	365 x 0,134 mg = 48,9 mg (bei Gabe alle 6 Monate: 22,5 mg x 2 = 45,0 mg)
Goserelin		365	10,8 mg (alle 3 Monate)	365 x 0,129 mg = 47,1 mg (bei Gabe alle 3 Monate: 10,8 mg x 4 = 43,2 mg)
Leuprorelin		365	45,0 mg (alle 6 Monate)	2 x 1 DE = 2 DE (bei Gabe alle 6 Monate: 45,0 mg x 2 = 90,0 mg)
Buserelin		365	9,45 mg (alle 3 Monate)	365 x 0,11 mg = 40,2 mg (bei Gabe alle 3 Monate: 9,45 mg x 4 = 37,8 mg)
<i>Cabazitaxel</i>	Erwachsene 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)	17 Zyklen	50,0 mg <sup>a</sup> (alle 3 Wochen)	17 x 60 mg <sup>b</sup> = 1.020 mg (amtliche DDD: 2,14 mg)
+ Prednisolon; alternativ Prednison		365	10,0 mg	365 x 10 mg = 3.650 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	fortschreitet ( <i>ST-Population</i> )			
<i>Docetaxel</i>	Erwachsene 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 ( <i>ST-Population</i> )	17 Zyklen	150,75 mg <sup>a</sup>	17 x 160 mg <sup>c</sup> = 2.720 mg (amtliche DDD: 6,43 mg)
+ Prednisolon; alternativ Prednison		365	10,0 mg <sup>d</sup>	365 x 10 mg = 3.650 mg
<i>Spezielle ambulante palliative Versorgung (SAPV)</i>	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie	365	n. a.	365 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	geeignet ist (BSC-Population)			
<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 (BSC-Population)	4 (+4 Tage Nachüberwachung)	1 (Abrechnung DRG M10B)	4
<p>a: Dosis-adjustiert an Körperoberfläche  b: Cabazitaxel ist in Vials à 60 mg Wirkstoff erhältlich.  c: Docetaxel ist in Durchstechflaschen à 160 mg Wirkstoff erhältlich.  d: Prednisolon und Prednison können in Abhängigkeit vom Protokoll einmal täglich (10 mg) oder zweimal täglich (5 mg) gegeben werden.  DE: Dosisseinheit; n. a.: nicht anwendbar</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Radium-223-dichlorid

In der von der *World Health Organization* (WHO) herausgegebenen ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (*Defined Daily Dose*, DDD) sowie im ATC-Index vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ist für Radium-223-dichlorid keine DDD angegeben.

Laut Fachinformation für Radium-223-dichlorid liegt die empfohlene Dosierung bei 6 Injektionen á 55 kBq pro Kilogramm Körpergewicht im Abstand von vier Wochen (1). Wenn von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85 kg für Männer in Deutschland ausgegangen wird (14), entspricht dies einem Verbrauch von 4.675 kBq pro Patient und Behandlung sowie einem Jahresverbrauch pro Patient von 28.050 kBq. Eine Injektionseinheit enthält 6 ml Infusionslösung mit 6,6 MBq Radium-223-dichlorid am Referenzdatum. Da jede Injektionseinheit zur einmaligen Applikation an einem Patienten bestimmt ist, ergibt sich pro Patient ein Verbrauch von bis zu sechs Injektionseinheiten im Jahr.

Eine bestehende Androgendeprivation mittels LHRH-Analoga während der Behandlung mit Radium-223-dichlorid von nicht chirurgisch kastrierten Patienten kann fortgeführt werden. Basierend auf den Verabreichungsintervallen und der verfügbaren quantitativen Zusammensetzung der Präparate ergeben sich folgende Jahresdurchschnittsverbrauchswerte pro Patient für die jeweiligen LHRH-Analoga. Sie weichen geringfügig von den Jahresverbräuchen ab, die sich aus der Multiplikation der Behandlungstage mit den DDD ergeben:

- Bei 2 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr und einer Dosierung von 22,5 mg ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 45,0 mg Triptorelin.
- Goserelin wird viermal jährlich in der Dosierung von 10,8 mg appliziert, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 43,2 mg beträgt.
- Die Anwendung von Leuprorelin erfolgt zweimal jährlich in der Dosierung von 45,0 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt somit bei 90,0 mg.
- Buserelin wird viermal jährlich in einer Dosierung von 9,45 mg verabreicht, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 37,8 mg liegt.

#### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Abirateronacetat in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison und unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analoga)**

Abirateronacetat wird gemäß Fachinformation kontinuierlich einmal täglich verabreicht (2). Die amtliche DDD beträgt 1 g, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 365 g liegt. Die zusätzliche Behandlung mit täglich 10 mg Prednison bzw. Prednisolon ergibt einen Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3.650 mg. Eine bestehende Androgendeprivation mittels LHRH-Analoga während der Behandlung mit Abirateronacetat von nicht chirurgisch kastrierten Patienten soll fortgeführt werden. Basierend auf den Verabreichungsintervallen und der verfügbaren quantitativen Zusammensetzung der Präparate ergeben sich folgende Jahresdurchschnittsverbrauchswerte pro Patient für die jeweiligen LHRH-Analoga. Sie weichen geringfügig von den Jahresverbräuchen ab, die sich aus der Multiplikation der Behandlungstage mit den DDD ergeben:

- Bei 2 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr und einer Dosierung von 22,5 mg ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 45,0 mg Triptorelin.

- Goserelin wird viermal jährlich in der Dosierung von 10,8 mg appliziert, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 43,2 mg beträgt.
- Die Anwendung von Leuprorelin erfolgt zweimal jährlich in der Dosierung von 45,0 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt somit bei 90,0 mg.
- Buserelin wird viermal jährlich in einer Dosierung von 9,45 mg verabreicht, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 37,8 mg liegt.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)**

Gemäß Fachinformation wird Enzalutamid einmal täglich mit einer Dosis von 160 mg eingenommen (9). Die amtliche DDD beträgt 0,16 g und der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient somit 58,4 g.

Eine bestehende Androgendeprivation mittels LHRH-Analoga während der Behandlung mit Enzalutamid von nicht chirurgisch kastrierten Patienten soll fortgeführt werden. Basierend auf den Verabreichungsintervallen und der verfügbaren quantitativen Zusammensetzung der Präparate ergeben sich folgende Jahresdurchschnittsverbrauchswerte pro Patient für die jeweiligen LHRH-Analoga. Sie weichen geringfügig von den Jahresverbräuchen ab, die sich aus der Multiplikation der Behandlungstage mit den DDD ergeben:

Bei 2 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr und einer Dosierung von 22,5 mg ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 45,0 mg Triptorelin.

- Goserelin wird viermal jährlich in der Dosierung von 10,8 mg appliziert, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 43,2 mg beträgt.
- Die Anwendung von Leuprorelin erfolgt zweimal jährlich in der Dosierung von 45,0 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt somit bei 90,0 mg.
- Buserelin wird viermal jährlich in einer Dosierung von 9,45 mg verabreicht, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 37,8 mg liegt.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cabazitaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison**

Cabazitaxel wird alle drei Wochen in einer Dosierung 25 mg/m<sup>2</sup> als 1-stündige Infusion verabreicht (10). Ausgehend von einer durchschnittlichen Größe von 176 cm und Gewicht von 84,8 kg bei Männern in der Alterskohorte von 70 bis 75 Jahren (14), wurde die Körperoberfläche (KOF) anhand der Formel nach *Du Bois* berechnet (15):

$$KOF = 0,007184 * Größe [cm]^{0,725} * Gewicht [kg]^{0,425}$$

Daraus ergibt sich eine KOF von

$$KOF = 0,007184 * 176 cm^{0,725} * 84,8 kg^{0,425} = 2,01 m^2$$

Der Verbrauch pro Gabe entspricht demgemäß 50 mg Cabazitaxel. Da Cabazitaxel in Vials à 60 mg erhältlich ist, beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17 möglichen Zyklen pro Jahr 1.020 mg. Die zusätzliche Behandlung mit täglich 10 mg Prednison bzw. Prednisolon ergibt einen Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3.650 mg.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison**

Der Behandlungsverbrauch von Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison wurde der Fachinformation von Docetaxel entnommen (11). Docetaxel wird alle drei Wochen mit einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche verabreicht. Bei einer durchschnittlichen KOF von 2,01 m<sup>2</sup> der Männer in Deutschland, ergibt sich ein Verbrauch von 150,75 mg pro Gabe. Da Docetaxel als 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich ist, ergibt sich bei 17 möglichen Zyklen pro Jahr ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.720 mg. Zusätzlich werden Prednisolon bzw. Prednison einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg verabreicht.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von BSC**

*SAPV*: Es wird davon ausgegangen, dass einmal täglich Leistungen im Rahmen der speziellen ambulanten palliativen Versorgung (*SAPV*) gemäß § 37b SGB V anfallen.

*Lutetium-177-PSMA*: Pro Zyklus werden in der Regel jeweils 6 (bis 7,4) GBq Lu-177-PSMA eingesetzt. Je nach Indikation bzw. Ausdehnung der Metastasierung oder Hämatotoxizität nach Vortherapien sind auch höhere bzw. geringere Aktivitäten möglich (16). Die Therapie erfolgt stationär. Der Patient muss gemäß Strahlenschutzverordnung für 48 Stunden nach der Injektion stationär bleiben. So wird dafür gesorgt, dass der Urin nicht ausgeleitet wird, eine abschließende Messung gewährleistet, dass keine Grenzwerte überschritten sind. Die Abrechnung einer Behandlung erfolgt über die DRG M10B (Radioligandentherapie mit Lutetium-177-PSMA-Liganden) (17).

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></b>		
<i>Radium-223-dichlorid</i> Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung	5.575,15 Euro	5.575,15 Euro <sup>a</sup>
optional in Kombination mit LHRH-Analogon		
Triptorelin Pamorelin LA® 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück	762,00 Euro	708,57 Euro
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3- Monats-Implantat, 2 Stück	1.013,23 Euro	955,97 Euro
Leuprorelin Eligard™ 45 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück	838,15 Euro	790,58 Euro
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3- Monatsimplantat, 2 Stück	1.027,81 Euro	969,74 Euro
<b><i>ZVT</i></b>		
<i>Abirateronacetat</i> Zytiga® 500 mg, 56 Stück, Filmtabletten	3.557,92 Euro	3.556,15 Euro
+ Prednisolon Festbetrag 10 mg, 100 Tabletten	17,48 Euro	15,20 Euro
+ (alternativ) Prednison Festbetrag 10 mg, 100 Tabletten	20,90 Euro	18,35 Euro
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation		

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
(LHRH-Analogon)		
Triptorelin Pamorelin LA® 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück	762,00 Euro	708,57 Euro
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3- Monats-Implantat, 2 Stück	1.013,23 Euro	955,97 Euro
Leuprorelin Eligard™ 45 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück	838,15 Euro	790,58 Euro
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monatsimplantat, 2 Stück	1.027,81 Euro	969,74 Euro
<i>Enzalutamid</i> Xtandi 40 mg, 112 Weichkapseln	3.518,43 Euro	3.516,66 Euro
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogon)		
Triptorelin Pamorelin LA® 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück	762,00 Euro	708,57 Euro
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3- Monats-Implantat, 2 Stück	1.013,23 Euro	955,97 Euro
Leuprorelin Eligard™ 45 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück	838,15 Euro	790,58 Euro
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monatsimplantat, 2 Stück	1.027,81 Euro	969,74 Euro
<i>Cabazitaxel</i> Jevtana® 60 mg Konzentrat	3.964,24 Euro	3.739,34 Euro

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück		
+ Prednisolon Festbetrag 10 mg, 100 Tabletten	17,48 Euro	15,20 Euro
+ (alternativ) Prednison Festbetrag 10 mg, 100 Tabletten	20,90 Euro	18,35 Euro
<i>Docetaxel</i> Docetaxel 160 mg	1.396,73 Euro	1.329,20 Euro
+ Prednisolon Festbetrag 5 mg, 100 Tabletten	15,10 Euro	13,00 Euro
+ (alternativ) Prednison Festbetrag 5 mg, 100 Tabletten	16,41 Euro	14,21 Euro
<i>Spezielle ambulante palliative Versorgung (SAPV)</i>	225,00 Euro <sup>a</sup>	225,00 Euro
<i>Lutetium-177-PSMA- Radioligandentherapie</i>	6.171,79 Euro <sup>b</sup>	6.171,79 Euro
<p>a: Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132d SGB V i. V. m. § 37b SGB V; Stand 07.03.2019 <a href="https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf">https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf</a> (18)</p> <p>b: Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2019 (19); Fallpauschalen-Katalog G-DRG Version 2019 (17)</p>		

*Begründen Sie die Angaben in*

*Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO<sup>®</sup> LAUER-Taxe mit Stand vom 15.01.2019 (20).

Der Apothekenabgabepreis von Xofigo<sup>®</sup> beträgt 5.575,15 Euro (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Xofigo<sup>®</sup> ist ein Radiotherapeutikum mit dem Artikeltyp Klinikpackung, welches nicht an den Großhandel vertrieben werden darf. Daher unterliegt es nicht der AMPreisV.

Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises der weiteren Präparate wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) veranschlagt. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 7%, welcher auf den Herstellerabgabepreis angerechnet wird.

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, erfolgte bei den LHRH-Agonisten eine Vorselektion der Fertigarzneimittel zu den einzelnen Wirkstoffen auf Basis der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung aller verfügbaren Fertigarzneimittel und Packungsgrößen.

Tabelle 3-22 enthält damit für jeden Wirkstoff die jeweils wirtschaftlichste Konstellation von Packungsgröße und Fertigarzneimittel. Zu Prednison und Prednisolon existieren Festbeträge, die jeweils zugrunde gelegt wurden.

### **Kosten für BSC**

Als Kosten für eine BSC wurde der Tagessatz der vollständigen speziellen ambulanten palliativen Versorgung (SAPV) gemäß § 37b SGB V mit 225,00 € (Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein) angesetzt (20). Dieser Tagessatz beinhaltet nicht die Arzneimittelkosten, soll jedoch aufgrund der geringen Datenlage zum patientenindividuellen Leistungsumfang der BSC als Kostenschätzer dienen. Grundsätzlich käme für diese Patientenpopulation auch die stationäre Hospizversorgung in Frage. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Kosten der ambulanten Versorgung vergleichbar oder niedriger ausfallen als die Kosten der stationären Versorgung.

Eine Alternative zu einer rein symptomatischen Behandlung im Palliativstadium stellt ein Behandlungsversuch mit Lutetium-177-PSMA dar. Dieses kann, wie in Abschnitt 3.3.1 ausgeführt, stationär verabreicht werden, wenn die Voraussetzungen nach § 2 Abs. 1a SGB V erfüllt sind. Die Abrechnung erfolgt über die DRG M10B: Radioligandentherapie mit Lutetium-177-PSMA-Liganden (17). Basierend auf dem Relativgewicht nach G-DRG 2019 von 1,741 und dem Bundesbasisfallwert für 2019 in Höhe von 3.544,97 € ergibt sich ein Kostenwert je Fall von 6.171,79 € (19).

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese beiden den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels*

*und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>

Nicht zutreffend.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Entsprechend der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe fallen keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen, und bei denen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro

Nicht zutreffend.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro

Nicht zutreffend.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die*

*Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, wurden in diesem Dossier zwei Teilpopulationen betrachtet:

- 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 (*ST-Population*),
- Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (*BSC-Population*).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV für die zwei Teilpopulationen ergeben sich durch Multiplikation der Kosten pro Patient mit der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation. Die Anzahl der Patienten in den beiden Teilpopulationen wurde in Abschnitt 3.2.4 berechnet und wurde im Jahr 2019 in Deutschland für die *ST-Population* auf 2.835 und für die *BSC-Population* auf 973 - 1.721 Patienten geschätzt. Von einer Behandlung mit Radium-223-dichlorid können Patienten der gesamten Zielpopulation von Radium-223-dichlorid profitieren. Für die *ST-Population* konnte ein vergleichbarer Nutzen gegenüber den anderen systemischen Therapien und für die *BSC-Population* ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber BSC festgestellt werden (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<i>Radium-223-dichlorid</i>	Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei	33.450,90 Euro	94.833.302 Euro
optional in Kombination mit LHRH-Analogen			
Triptorelin		1.417,14 Euro	4.017.592 Euro
Goserelin		1.911,94 Euro	5.420.350 Euro
Leuprorelin		1.581,16 Euro	4.482.589 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Buserelin	vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet ( <i>ST-Population</i> )	1.939,48 Euro	5.498.426 Euro
<b>Gesamt</b>		<b>33.450,90 Euro Xofigo Mono/ 35.390,38 Euro Xofigo in Kombination mit LHRH</b>	<b>94.833.302 Euro Xofigo Mono/ 100.331.727 Euro Xofigo in Kombination mit LHRH</b>
<i>Radium-223-dichlorid</i>	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> )	33.450,90 Euro	32.547.726- 57.568.999 Euro
optional in Kombination mit LHRH-Analogen			
Triptorelin		1.417,14 Euro	1.378.877- 2.438.898 Euro
Goserelin		1.911,94 Euro	1.860.318- 3.290.449 Euro
Leuprorelin		1.581,16 Euro	1.538.469- 2.721.176 Euro
Buserelin		1.939,48 Euro	1.887.114- 3.337.845 Euro
<b>Gesamt</b>		<b>33.450,90 Euro Xofigo Mono/ 35.390,38 Euro Xofigo in Kombination mit LHRH</b>	<b>32.547.726 Euro Xofigo Mono/<sup>b</sup> 60.906.844 Euro Xofigo in Kombination mit LHRH<sup>b</sup></b>
<b>ZVT</b>			
<i>Abirateronacetat</i>	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	46.229,95 Euro	131.061.908 Euro
+ Prednisolon		55,47 Euro	157.244 Euro
+ (alternativ) Prednisolon		66,96 Euro	189.840 Euro
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)			
Triptorelin		1.417,14 Euro	4.017.592 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Goserelin	Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet ( <i>ST-Population</i> )	1.911,94 Euro	5.420.350 Euro
Leuprorelin		1.581,16 Euro	4.482.589 Euro
Buserelin		1.939,48 Euro	5.498.426 Euro
<b>Gesamt</b>		<b>47.702,56 - 48.236,39 Euro</b>	<b>135.236.745- 136.750.174 Euro</b>
<i>Enzalutamid</i>	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 ( <i>ST-Population</i> )	45.716,58 Euro	129.606.504 Euro
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analagon)			
Triptorelin		1.417,14 Euro	4.017.592 Euro
Goserelin		1.911,94 Euro	5.420.350 Euro
Leuprorelin		1.581,16 Euro	4.482.589 Euro
Buserelin		1.939,48 Euro	5.498.426 Euro
<b>Gesamt</b>		<b>47.133,72 - 47.656,06 Euro</b>	<b>133.624.096- 135.104.930 Euro</b>
<i>Cabazitaxel</i>		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 ( <i>ST-Population</i> )	63.568,78 Euro
+ Prednisolon	55,47 Euro		157.244 Euro
+ (alternativ) Prednisolon	66,96 Euro		189.840 Euro
<b>Gesamt</b>	<b>63.624,25 - 63.635,74 Euro</b>		<b>180.374.736- 180.407.331 Euro</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<i>Docetaxel</i>	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 ( <i>ST-Population</i> )	22.596,40 Euro	64.060.794 Euro
+ Prednisolon		94,93 Euro	269.124 Euro
+ (alternativ) Prednisolon		103,74 Euro	294.104 Euro
<b>Gesamt</b>		<b>22.691,33 - 22.700,14 Euro</b>	<b>64.329.918 - 64.354.898 Euro</b>
<i>Spezielle ambulante palliative Versorgung (SAPV)</i>	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> )	82.125 Euro	79.907.625- 141.337.125 Euro
<i>Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie</i>	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
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</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>			

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient wurde bei Tabletten der Jahresverbrauch tablettengenau berechnet, bei parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch anhand der wirtschaftlichsten Kombination aus Darreichungsform und Wirkstärke ermittelt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zu kombinierenden Arzneimittel mit mehreren alternativen Wirkstoffen zur Auswahl wird als unterer Wert die Summe der Kosten des jeweils günstigsten Präparats des günstigsten Wirkstoffs und als oberer Wert die Kostensumme des günstigsten Präparates des jeweils teuersten Wirkstoffs verwendet.

Die errechneten Jahrestherapiekosten wurden jeweils mit der in Abschnitt 3.2 ermittelten Anzahl an Patienten in den beiden Teilpopulationen multipliziert, um die Jahrestherapiekosten aus Sicht der GKV zu berechnen.

### **3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen**

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine Prognose der Versorgungsanteile von Radium-223-dichlorid auf der Grundlage epidemiologischer Daten ist nach Änderung der Zulassungsindikation sehr schwierig zu treffen. Wie in Abschnitt 3.2.4 ausgeführt, umfasst die neue Zulassungsindikation ein breites Spektrum von Therapielinien und damit Patienten mit sehr unterschiedlichen Charakteristika sowie in unterschiedlichen Therapiesituationen. Zudem hat sich in den letzten Jahren das Spektrum der verfügbaren Therapien kontinuierlich erweitert. Der Einsatz systemischer Therapieoptionen, die früher dem metastasierten Stadium vorbehalten waren, hat sich im Krankheitsverlauf deutlich nach vorn verlagert. Die systemischen lebensverlängernden Therapieoptionen (Abirateronacetat, Enzalutamid, Cabazitaxel, Docetaxel und Radium-223-Dichlorid) werden nach Maßgabe des Arztes patientenindividuell in geeigneter Sequenz eingesetzt, und einzelne Präparate werden bei Patienten sogar mehrfach verordnet. Weitere Medikamente sind in der Entwicklung, und es werden zudem neue Behandlungsformen erprobt und angewandt, die mittel- oder langfristig neben medikamentösen Therapien (oder auch partiell substitutiv) eine wichtige Rolle spielen könnten.

Aufgrund der Indikationseinschränkung von Xofigo® ist perspektivisch davon auszugehen, dass dies auch Auswirkungen auf die aktuellen Versorgungsanteile haben wird.

Unter der Annahme, dass die Anzahl der am Prostatakarzinom erkrankten Patienten in Deutschland über die nächsten 10 Jahre nicht maßgeblich ansteigt, wird in den nächsten 5 Jahren nicht mit einer signifikanten Marktausweitung in Bezug auf die Anzahl der Patienten gerechnet. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass es aufgrund der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Limitationen nicht möglich ist, die Entwicklung der Patientenzahlen sowie der Versorgungsanteile in den nächsten 10 Jahren mit ausreichender Sicherheit zu bestimmen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend. Es ergeben sich keine Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Grundlage für die Angabe zur Behandlung, Dosierung, Verbrauch, DDD und zusätzliche GKV-Leistungen des im Abschnitt 3.3 beschriebenen Arzneimittels bilden die Fachinformationen sowie die amtliche ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Der Apothekenabgabepreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der WEBAPO<sup>®</sup> LAUER-Taxe (Stand: 15.01.2019) entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Bayer AG. Fachinformation Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung, Stand der Information: September 2018. 2019.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Zytiga® 500 mg Filmtabletten; Stand der Information: November 2017. 2019.
3. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis®; Stand der Information: August 2017. 2019.
4. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednisolon acis® 500 mg Filmtabletten; Stand der Information: April 2017. 2019.
5. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 22,5 mg; Stand der Information: März 2018. 2019.
6. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 10,8 mg; Stand der Information: April 2015. 2019.
7. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation ELIGARD™ 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand der Information: 07/2018. 2019.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat; Stand der Information: Juni 2015. 2019.
9. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation Xtandi™ 40 mg Weichkapseln, Stand der Information: Oktober 2018. 2019.
10. Sanofi-Aventis Group. Fachinformation Jevtana® 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information: April 2017. 2019.
11. Aventis Pharma S.A. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml, Stand der Information: Februar 2018. 2019.
12. Ahmadzadehfar H, Albers P, Bockisch A, Boegemann M, Bohme C, Burchert W, et al. Konsensus im Rahmen der GKV-finanzierten Versorgung zwischen den Hochschulkliniken in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen und Köln und dem MDK Nordrhein. *Urologe A*. 2018 Jun;57(6):709-13.
13. Lenzen-Schulte M. Radioligandentherapie: Die Ultima Ratio beim Prostatakrebs. *Dtsch Arztebl International*. 2017 November 3, 2017;114(44):2036-.
14. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse des Mikrozensus 2017. Männer (aufgerufen am 25.01.2019). 2019; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
15. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine*. 1916;17(6\_2):863-71.

16. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN). Meldung von innovativen Leistungen zur Vereinbarung von Zusatzvergütungen für den Budgetzeitraum 2019. Musterantrag. 2019.
17. German-Diagnosis Related Groups (G-DRG). Fallpauschalen-Katalog. G-DRG-Version 2019; 2019.
18. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V (aufgerufen am 07.03.2019). 2019; Available from: [https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv\\_vertrag.pdf](https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf) (aufgerufen am 07.03.2019).
19. GKV-Spitzenverband Berlin, Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. Köln, Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V. Berlin. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2019 zwischen dem GKV-Spitzenverband Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. Köln – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V. Berlin vom 15.10.2018. 2018. p. 1-3.
20. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE<sup>®</sup>, Stand der Information: 15.01.2019 (aufgerufen am 15.01.2019). 2019:1-12.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den entsprechenden Abschnitten aus der Fachinformation von Xofigo® entnommen (1).

#### **Anforderungen an die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen**

Xofigo 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6 der Fachinformation).

#### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

##### ***Allgemeine Warnhinweise***

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von autorisierten Personen in dafür vorgesehenen klinischen Bereichen entgegengenommen, gehandhabt und angewendet werden. Der Empfang, die Lagerung, Anwendung, Transfer und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und der Aufsicht der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen durch die zuständige Aufsichtsbehörde.

Xofigo muss unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen gehandhabt werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

##### ***Strahlenschutz***

Die mit dem Zerfall von Radium-223 und dessen Tochternukliden verbundene Gammastrahlung ermöglicht die Radioaktivitätsmessung von Xofigo und den Nachweis von Kontaminationen mit herkömmlichen Instrumenten.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für Andere aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung bzw. durch Kontamination durch Verschütten von Urin, durch Stuhl, Erbrochenes usw. dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutz-

verordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Beim Umgang mit Materialien wie z. B. Bettwäsche, die mit solchen Körperflüssigkeiten in Kontakt kommen können, ist Sorgfalt notwendig. Obwohl Radium-223 in erster Linie ein  $\alpha$ -Strahler ist, tritt beim Zerfall von Radium-223 und dessen radioaktiven Tochternukliden Gamma- und Betastrahlung auf. Die im Zusammenhang mit der Handhabung der Patientendosen verbundene externe Strahlenexposition ist im Vergleich zu anderen radioaktiven Arzneimitteln für therapeutische Zwecke deutlich geringer, da die angewendete Radioaktivität normalerweise weniger als 8 MBq beträgt. Gemäß dem ALARA-Prinzip („As Low As Reasonably Achievable“, d. h. so wenig wie vernünftigerweise erreichbar) wird zur Minimierung der Strahlenexposition empfohlen, die in Bereichen mit radioaktiver Strahlung verbrachte Zeit zu minimieren, den Abstand zu Strahlungsquellen zu maximieren und eine angemessene Abschirmung zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Alle in Verbindung mit der Zubereitung oder Anwendung von Xofigo verwendeten Materialien müssen als radioaktiver Abfall behandelt werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

### **Dosierung**

Das Behandlungsschema für Xofigo umfasst eine Aktivität von 55 kBq pro kg Körpergewicht, die in 4-wöchigem Abstand sechsmal injiziert werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo bei Anwendung von mehr als 6 Injektionen wurden nicht untersucht. Einzelheiten zur Berechnung des anzuwendenden Volumens siehe Abschnitt 12 der Fachinformation.

### **Dosierungsanpassungen**

In der Fachinformation von Xofigo<sup>®</sup> werden keine Dosierungsanpassungen vorgegeben.

### **Art der Anwendung**

Xofigo ist zur intravenösen Anwendung. Es muss langsam injiziert werden (im Allgemeinen bis zu 1 Minute). Der intravenöse Zugang oder die Kanüle müssen vor und nach der Injektion von Xofigo mit einer isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gespült werden (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere Hinweise zur Anwendung von Xofigo siehe Abschnitte 6.6 und 12 der Fachinformation.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

#### ***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).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo in Kombination mit anderen Tumortherapien außer LHRH-Analoga sind nicht nachgewiesen; ein erhöhtes Mortalitäts- und Frakturrisiko ist möglich. Die Kombination von Radium-223 mit anderen systemischen Tumortherapien außer LHRH-Analoga wird daher nicht empfohlen.

Es liegen nur begrenzt Daten dazu vor, wieviel Zeit nach einer Behandlung mit Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon vergehen muss, bevor Xofigo sicher angewendet werden kann bzw. umgekehrt. Ausgehend von den Halbwertszeiten von Xofigo und Abirateron wird empfohlen, eine nachfolgende Behandlung mit Xofigo frühestens 5 Tage nach der letzten Gabe von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison/Prednisolon zu beginnen. Eine nachfolgende systemische Krebstherapie sollte frühestens 30 Tage nach der letzten Gabe von Xofigo eingeleitet werden.

#### ***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).

***Knochenmarksuppression***

Bei Patienten, die Xofigo erhielten, wurde von Knochenmarksuppression, insbesondere Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie und Panzytopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Deshalb ist zu Behandlungsbeginn und vor jeder Dosisgabe von Xofigo® eine hämatologische Untersuchung der Patienten durchzuführen. Vor der ersten Anwendung sollten die absolute Neutrophilenzahl  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , die Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$  und die Hämoglobinkonzentration  $\geq 10,0 \text{ g/dl}$  betragen. Vor den nachfolgenden Anwendungen sollten die absolute Neutrophilenzahl  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  und die Thrombozytenzahl  $\geq 50 \times 10^9/l$  betragen. Im Falle, dass sich diese Werte trotz angemessener Behandlung entsprechend dem Therapiestandard nicht innerhalb von 6 Wochen nach der letzten Anwendung von Xofigo wieder erholen, darf die Behandlung mit Xofigo nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

Patienten mit nachweislich eingeschränkter Knochenmarkreserve z. B. nach einer vorherigen zytotoxischen Chemotherapie und/oder externer Strahlentherapie (*External Beam Radiation Therapy*, EBRT) oder Patienten mit Prostatakarzinom mit fortgeschrittener diffuser Infiltration des Knochens (*Extent of Disease 4*, EOD4; „Superscan“) sind mit Vorsicht zu behandeln. Bei diesen Patienten wurde während der Phase-III-Studie eine erhöhte Inzidenz hämatologischer Nebenwirkungen wie z. B. Neutropenie und Thrombozytopenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Wirksamkeit und Sicherheit zytotoxischer Chemotherapien, die nach einer Behandlung mit Xofigo durchgeführt werden, sind nicht erwiesen. Die begrenzt verfügbaren Daten zeigen, dass Patienten, die eine Chemotherapie nach einer Behandlung mit Xofigo erhielten, ein ähnliches hämatologisches Profil aufwiesen wie Patienten, die eine Chemotherapie nach einer Behandlung mit Placebo erhielten (siehe auch Abschnitt 5.1).

***Morbus Crohn und Colitis ulcerosa***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa wurden nicht untersucht. Aufgrund der Ausscheidung von Xofigo über den Stuhl kann die radioaktive Strahlung zu einer Verschlimmerung akut entzündlicher Darmerkrankungen führen. Xofigo sollte bei Patienten mit akut entzündlichen Darmerkrankungen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden.

***Rückenmarkskompression***

Bei Patienten mit unbehandelter drohender oder bestehender Rückenmarkskompression ist die Behandlung gemäß dem klinisch indizierten Therapiestandard abzuschließen, bevor die Behandlung mit Xofigo begonnen oder wieder aufgenommen wird.

***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.

### ***Osteonekrose des Kiefers***

Bei Patienten, die mit Bisphosphonaten und Xofigo behandelt werden, kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers nicht ausgeschlossen werden. In der Phase-III-Studie wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers bei 0,67 % der Patienten (4/600) im Xofigo-Arm verglichen mit 0,33 % der Patienten (1/301) im Placebo-Arm berichtet. Allerdings waren alle Patienten mit Osteonekrose des Kiefers vorausgehend oder gleichzeitig mit Bisphosphonaten (z. B. Zoledronsäure) und vorheriger Chemotherapie (z. B. Docetaxel) behandelt worden.

### ***Sekundäre maligne Neoplasien***

Xofigo trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenexposition eines Patienten bei. Daher kann die langfristige kumulative Strahlenexposition mit einem erhöhten Risiko für Krebs und Erbgutdefekte verbunden sein. Insbesondere kann das Risiko für Osteosarkome, myelodysplastisches Syndrom und Leukämien erhöht sein. In klinischen Studien wurden bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu 3 Jahren bisher keine Fälle einer Xofigo-bedingten Krebserkrankung berichtet.

### ***Gastrointestinale Toxizität***

Xofigo erhöht die Inzidenz von Durchfall, Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), dies kann zu Dehydrierung führen. Die orale Flüssigkeitsaufnahme sowie der Flüssigkeitsstatus der Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn bei ihnen schwerer oder anhaltender Durchfall, Übelkeit, Erbrechen auftreten. Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Dehydrierung oder Hypovolämie aufzeigen, sollten unverzüglich behandelt werden.

***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung***

Je nach appliziertem Volumen kann dieses Arzneimittel bis zu 2,35 mmol (54 mg) Natrium pro Dosis enthalten. Dies entspricht 2,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da Wechselwirkungen mit Calcium und Phosphat nicht ausgeschlossen werden können, sollte eine Unterbrechung einer zusätzlichen Zufuhr dieser Substanzen und/oder von Vitamin D einige Tage vor Beginn der Behandlung mit Xofigo in Erwägung gezogen werden.

Eine begleitende Chemotherapie zusammen mit Xofigo kann die Knochenmarksuppression verstärken (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit einer begleitenden Chemotherapie zusammen mit Xofigo ist nicht erwiesen.

**Überdosierung**

Es liegen keine Meldungen über versehentliche Überdosierungen von Xofigo im Rahmen von klinischen Studien vor.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer versehentlichen Überdosierung sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung auf mögliche hämatologische und gastrointestinale Toxizität eingeleitet werden.

In einer klinischen Phase-I-Studie wurden Einzeldosen Xofigo, die eine Aktivität von bis zu 276 kBq pro kg Körpergewicht enthielten, untersucht und dabei keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet.

**Gegenanzeigen**

Xofigo ist in der Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

In der Fachinformation sind allerdings folgende besondere Anforderungen im Anwendungsgebiet für spezielle Patientenpopulationen beschrieben:

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Verhütung bei Männern***

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion mit Xofigo durchgeführt.

Aufgrund der potenziellen Auswirkungen von radioaktiver Strahlung auf die Spermatogenese sollten Männer angewiesen werden, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Xofigo zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden.

### ***Schwangerschaft und Stillzeit***

Xofigo ist bei Frauen nicht indiziert. Xofigo darf entsprechend auch nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten oder stillen.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Xofigo auf die menschliche Fertilität vor. Gemäß tierexperimenteller Studien besteht ein potenzielles Risiko, dass die radioaktive Strahlung von Xofigo unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität haben könnte (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung zur Konservierung von Spermien beraten lassen.

### **Spezielle Populationen**

#### ***Ältere Patienten***

Insgesamt wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren ( $< 65$  Jahre) Patienten in der Phase-III-Studie festgestellt. Bei älteren Patienten wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

#### ***Leberfunktionsstörung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Da Radium-223 weder in der Leber abgebaut noch über die Galle ausgeschieden wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Radium-223-dichlorid beeinflusst. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

#### ***Nierenfunktionsstörung***

In der klinischen Phase-III-Studie wurden zwischen Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance [CLCR]: 50 bis 80 ml/min) und normaler Nierenfunktion keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Zu Patienten mit mäßig schwerer (CLCR: 30 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor. Zu Patienten mit schwerer (CLCR  $< 30$  ml/min) Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor. Da die Ausscheidung über den Urin jedoch nur minimal ist und der größte Teil der Elimination mit dem Stuhl erfolgt, ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Radium-223-dichlorid beeinflusst. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

#### ***Kinder und Jugendliche***

Es gibt im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom keinen relevanten Nutzen von Xofigo bei Kindern und Jugendlichen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Anhang II-B der deutschsprachigen (EU) Produktinformation (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) weist auf die eingeschränkte ärztliche Verschreibungspflicht von Xofigo® hin (2). Xofigo® darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6 der Fachinformation) und nach der Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt angewendet werden.

Anhang II-C gibt die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xofigo® wieder (2). Folgende Bedingungen und Auflagen sind formuliert:

#### **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend, da neben der in der Zulassung für Xofigo® definierten Gruppen keine weiteren Gruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In Anhang II-D der deutschsprachigen (EU) Produktinformation sind die „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ aufgeführt (2). Folgende Bedingungen oder Einschränkungen sind formuliert:

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmako-

vigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab (Tabelle 3-27):

Tabelle 3-27: Übersicht über die festgelegten Maßnahmen nach Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Der Zulassungsinhaber führt eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-IV-Studie gemäß einem vereinbarten Prüfplan durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere im Hinblick auf das mit Radium-223 in der zugelassenen Indikation verbundene Risiko für Knochenfrakturen und für die Bildung von viszerale und nodale Metastasen weitergehend zu beschreiben, und legt die Ergebnisse dieser Studie vor. Im Prüfplan ist eine stratifizierte Randomisierung der Patienten nach Knochen-ALP-Konzentration vorzusehen.	Q2 2024
Der Zulassungsinhaber führt eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) anhand der Daten aus der Prostate Cancer Data Base Sweden (PCBaSe) und anderer relevanter skandinavischer Krebsregister oder anderer geeigneter Datenquellen durch, um die Sicherheit von Radium-223 in der zugelassenen Indikation weitergehend zu beschreiben, und legt die Ergebnisse dieser Studie vor.	Q1 2020
Der Zulassungsinhaber führt eine Biodistributionsstudie der Phase IV gemäß einem vereinbarten Prüfplan durch, um die Korrelation zwischen Ausmaß der Erkrankung, Dosis und Verteilung von Radium-223 in Knochenmetastasen im Vergleich zu Lokalisationen mit beeinträchtigter Knochengesundheit (z. B. Osteoporose) und im Vergleich zu gesunder Knochenstruktur weitergehend zu beschreiben, und legt die Ergebnisse dieser Studie vor.	Q3 2020

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend, da neben der in der Zulassung für Xofigo<sup>®</sup> definierten Gruppen keine weiteren Gruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen.

#### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen*

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben bezüglich der Maßnahmen zur Risikominimierung Radium-223-dichlorid (BAY 88-8223, Xofigo®) entstammen der bei der EMA eingereichten Version 2.4 des EU Risk-Management-Plan (RMP) vom 21. August 2018 (3) sowie dem Bewertungsbericht des Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) der EMA (4). Zusätzlich wurden, falls nötig, entsprechende Information aus der deutschsprachigen (EU) Produktinformation zu Xofigo® entnommen (2).

### Risikomanagement

Der Zulassungsinhaber sollte ein Risikomanagement-System betreiben, das in einem Risikomanagement-Plan (RMP) beschrieben ist, welches im Rahmen des laufenden Überprüfungsverfahrens genehmigt wurde (4). Das *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) war der folgenden Auffassung:

- „Fraktur“ sollte als ein wichtiges identifiziertes Risiko hinzugefügt werden.
- „Erhöhte Bildung von viszeralen und nodalen Metastasen“ sollte als wichtiges potentiell Risiko hinzugefügt werden.
- „Sicherheit bei Patienten mit unzureichender *Wash-Out*-Phase“ sowie
- „Sicherheit von Radium-223-dichlorid bei Kombination mit anderen Krebstherapien abgesehen von Therapien zur Aufrechterhaltung des Kastrationslevels“ sollten als fehlende Informationen hinzugefügt werden.

In Tabelle 3-28 ist eine Übersicht der Sicherheitsprobleme dargestellt.

Tabelle 3-28: Übersicht der Sicherheitsprobleme

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken</b>	
Wichtige identifizierte Risiken	Knochenfrakturen Myelotoxizität, die zu einer Verminderung der Blutzellen führt
Wichtige potenzielle Risiken	Erhöhte Bildung von viszeralen und nodalen Metastasen Spät auftretende Myelotoxizität Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie (MDS/AML) Knochensarkom Sekundäre Malignome (außer MDS/AML und Knochensarkom) Kieferosteonekrose <i>Off-Label-Use</i> bei Frauen oder Kindern <i>Off-Label-Use</i> mit wiederholten Behandlungszyklen oder sonstige Anwendung in höherer Dosierung als in der Produktinformation empfohlen
Fehlende Informationen	Sicherheit bei Patienten mit unzureichender <i>Wash-Out</i> -Phase Sicherheit von Radium-223-dichlorid bei Kombination mit anderen Krebstherapien

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken</b>	
	abgesehen von Therapien zur Aufrechterhaltung des Kastrationslevels Reproduktionstoxizität bei Männern mit metastasiertem CRPC Reproduktionstoxizität infolge von <i>Off-Label-Use</i> bei Frauen Entwicklungstoxizität infolge von <i>Off-Label-Use</i> bei Kindern Klinische Sicherheit bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung Klinische Sicherheit bei nicht-weißen ethnischen Gruppen Klinische Sicherheit bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten Klinische Sicherheit bei Patienten, die eine Kalziumsubstitution, Phosphate oder Vitamin D erhalten Klinische Sicherheit bei Patienten, die eine EBRT der Knochen oder Prostata erhalten
Quelle: EU-RMP Xofigo® Tab.6.1-1 (3)	

## Pharmakovigilanzmaßnahmen

### *Routinemaßnahmen*

Die Routine-Pharmakovigilanz wird für Xofigo® entsprechend den Pharmakovigilanz-Verfahren durchgeführt, die bei der Bayer Pharma AG hinterlegt sind. Diese Routinemaßnahmen beinhalten die Erhebung, Nachkontrolle, Auswertung und beschleunigte Berichterstattung einzelner Fälle, das laufende Monitoring und die Signalprüfung, die Erstellung regelmäßig aktualisierter Berichte zur Sicherheit (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) und gegebenenfalls die Einleitung von Änderungen der Fach- und Patienteninformation (siehe auch Maßnahmen zur Risikominimierung in Tabelle 3-30). Sie sind in den Standardarbeitsanweisungen beschrieben (4).

### *Monitoring des PSUR*

Die Erstellung des PSUR erfolgt derzeit jährlich (4). Das PRAC war der Ansicht, dass diese Häufigkeit beibehalten werden sollte. In zukünftigen PSUR sollten insbesondere berichtet werden über

- Daten zur Lebensqualität,
- Analysen von Knochenbiomarkern aus der ERA-223-Studie,
- präklinische Studien zur Aufklärung der für das erhöhte Fraktur- und Todesrisiko bei der ERA-223-Studie ursächlichen Mechanismen sowie
- die aktualisierte Analyse einer unabhängigen Überprüfung der Bilddaten aus der ERA-223-Studie zur Neubewertung des Osteoporoserisikos in der Studienpopulation.

### *Klinische Studien*

In Tabelle 3-29 sind die im Rahmen des Pharmakovigilanzplans geplanten, laufenden und abgeschlossenen Studien zusammengefasst.

Der Zulassungsinhaber sollte eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase IV-Studie gemäß einem vereinbarten Prüfplan durchführen, um die Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere im Hinblick auf das mit Radium-223-dichlorid in der zugelassenen Indikation verbundene Risiko für Knochenfrakturen und für die Bildung von viszeralen und nodalen Metastasen weitergehend zu beschreiben, und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen. Im Prüfplan ist eine stratifizierte Randomisierung der Patienten nach Knochen-ALP-Konzentration vorzusehen. Diese Studie wird als Bedingung für die Marktzulassung auferlegt und findet sich als Kategorie 1 im RMP wieder. Der Prüfplan muss der EMA innerhalb von sechs Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission zur Bewertung vorgelegt werden.

Der Zulassungsinhaber sollte eine Biodistributionsstudie der Phase IV gemäß einem vereinbarten Prüfplan durchführen, um die Korrelation zwischen Ausmaß der Erkrankung, Dosis und Verteilung von Radium-223 in Knochenmetastasen im Vergleich zu Lokalisationen mit beeinträchtigter Knochengesundheit (z. B. Osteoporose) und im Vergleich zu gesunder Knochenstruktur weitergehend zu beschreiben, und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen. Diese Studie wird als Bedingung für die Marktzulassung auferlegt und findet sich als Kategorie 1 im RMP wieder. Der Prüfplan muss der EMA innerhalb von sechs Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission zur Bewertung vorgelegt werden.

Die Einreichung der finalen Studienberichte der laufenden, von der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) gesponserten, randomisierten Phase III-Studie PEACE-3 zur Untersuchung der Kombination von Radium-223-dichlorid und Enzalutamid bei asymptomatischen und leicht symptomatischen CRPC-Patienten und der von der *Prostate Cancer Clinical Trials Consortium* (PCCTC) gesponserten randomisierten Phase-III-Studie "DoRa" zur Untersuchung der Kombination mit Docetaxel bei CRPC-Patienten ist bereits im RMP als Kategorie 3 enthalten und sollte beibehalten werden. Die finalen Studienberichte werden jeweils im April 2021 und bis Ende 2023 erwartet.

Der Zulassungsinhaber sollte präklinische und klinische Studien durchführen, um die angemessene *Wash-Out*-Phase, einschließlich einer pharmakodynamischen Komponente, für andere systemische mCRPC-Behandlungen vor und nach der Verabreichung von Radium-223-dichlorid zu definieren. Diese Studie(n) sind als Kategorie 3 im RMP zu finden. Der/die Prüfplan(e) (abhängig von Machbarkeitsbewertung) muss der EMA innerhalb von sechs Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission zur Bewertung vorgelegt werden.

### ***Nicht-interventionelle Studien***

Der Zulassungsinhaber soll eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (*post-authorisation safety study*, PASS) anhand der Daten aus der PCBaSe und anderer relevanter skandinavischer Krebsregister oder anderer geeigneter Datenquellen durchführen, um die Sicherheit von Radium-223-dichlorid in der zugelassenen Indikation weitergehend zu beschreiben, und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen. Diese Studie wird als Bedingung für die Marktzulassung auferlegt und findet sich als Kategorie 1 im RMP

wieder. Der Prüfplan muss der EMA innerhalb von drei Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission zur Bewertung vorgelegt werden.

Um die Wirksamkeit der implementierten Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten, sollte der Zulassungsinhaber eine *Drug Utilisation Study* durchführen. Diese Studie wird als Kategorie 3 in den RMP aufgenommen. Der Prüfplan muss der EMA innerhalb von vier Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission zur Bewertung vorgelegt werden.

Tabelle 3-29: Zusammenfassung geplanter und laufender Studien im Rahmen des Pharmakovigilanzplans

Studie Status	Ziel	Angesprochene Sicherheitsbedenken	Meilensteine
PRECISE Behandlungsmuster, Knochenfraktur- und Überlebensraten bei mit Radium-223 behandelten CRPC-Patienten in der klinischen Routine in Schweden  Kategorie 1 (geplant)	Der Zulassungsinhaber soll eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) anhand der Daten aus der PCBaSe und anderer relevanter skandinavischer Krebsregister oder anderer geeigneter Datenquellen durchführen, um die Sicherheit von Radium-223-dichlorid in der zugelassenen Indikation weitergehend zu beschreiben, und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen.	Wichtige identifizierte Risiken: Knochenfrakturen  Gesamtüberleben	Entwurf des Konzeptvorschlages: 17. Mai 2018  Vorlage des Prüfplans beim PRAC: innerhalb von 3 Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission  Finaler Studienbericht: 1. Quartal 2020
Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase IV-Studie  Kategorie 1 (geplant)	Der Zulassungsinhaber sollte eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase IV-Studie gemäß einem vereinbarten Prüfplan durchführen, um die Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere im Hinblick auf das mit Radium-223-dichlorid in der zugelassenen Indikation verbundene Risiko für Knochenfrakturen und für die Bildung von viszeralen und nodalen Metastasen weitergehend zu beschreiben, und die Ergebnisse dieser Studie	Wichtige identifizierte Risiken: Knochenfrakturen  Wichtige potentielle Risiken: Erhöhte Bildung von viszeralen und nodalen Metastasen	Vorlage des Prüfplans beim PRAC: innerhalb von 6 Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission  Finaler Studienbericht: 2. Quartal 2024

Studie Status	Ziel	Angesprochene Sicherheitsbedenken	Meilensteine
	vorlegen. Im Prüfplan ist eine stratifizierte Randomisierung der Patienten nach Knochen-ALP-Konzentration vorzusehen.		
Phase IV Biodistributionsstudie  Kategorie 1 (geplant)	Der Zulassungsinhaber sollte eine Biodistributionsstudie der Phase IV gemäß einem vereinbarten Prüfplan durchführen, um die Korrelation zwischen Ausmaß der Erkrankung, Dosis und Verteilung von Radium-223-dichlorid in Knochenmetastasen im Vergleich zu Lokalisationen mit beeinträchtigter Knochengesundheit (z. B. Osteoporose) und im Vergleich zu gesunder Knochenstruktur weitergehend zu beschreiben, und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen.	Wichtige identifizierte Risiken: Knochenfrakturen	Vorlage des Prüfplans beim PRAC: innerhalb von 6 Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission  Finaler Studienbericht: 3. Quartal 2020
16913 Langzeitsicherheit von Radium-223 bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) und Knochenmetastasen in der klinischen Routine  Kategorie 3 (laufend)	Beurteilung von Langzeit-Sicherheitsprofil und Risiken für die Entwicklung eines Zweitmalignoms und der Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen diesem und Radium-223-dichlorid in der klinischen Routine	Wichtige potentielle Risiken: Spät auftretende Myelotoxizität MDS/AML Knochensarkom Sekundäre Primärmalignome (außer MDS/AML und Knochensarkom) Kieferosteonekrose	Finaler Entwurf des Prüfplans: Oktober 2013 Vorlage des Prüfplans beim PRAC: Oktober 2013 Studienbeginn: 1. Quartal 2014 Abgeschlossene Rekrutierung: 1. Quartal 2017 1. Interimsreport: Ende 2017 2. Interimsreport: Ende 2019 Finaler Studienbericht: Ende 2024
PEACE-3 EORTC-gesponserte Phase III-Studie	Beurteilung der Kombination von Radium-223-dichlorid und	Wichtige identifizierte Risiken: Knochenfrakturen	Studienbeginn: Oktober 2015 Zwischenstatus-

<b>Studie Status</b>	<b>Ziel</b>	<b>Angesprochene Sicherheitsbedenken</b>	<b>Meilensteine</b>
Kategorie 3 (laufend)	Enzalutamid bei asymptotischen und leicht symptomatischen CRPC-Patienten		aktualisierung: April 2020 Finaler Studienbericht: 30 April 2021
DoRA PCCTC-gesponserte Phase III-Studie  Kategorie 3 (laufend)	Beurteilung der Kombination von Radium-223-dichlorid mit Docetaxel bei CRPC-Patienten	Wichtige identifizierte Risiken: Knochenfrakturen	Studienbeginn: 20 Juni 2018 Zwischenstatus-aktualisierung: 30. April 2021 Vorlage des finalen Studienberichts beim PRAC: 4. Quartal 2023
Präklinische und klinische Studien zur Ermittlung einer angemessenen <i>Wash-Out</i> -Phase  Kategorie 3 (geplant)	Ermittlung einer angemessenen <i>Wash-Out</i> -Phase für andere systemische mCRPC-Behandlungen vor und nach der Verabreichung von Radium-223-dichlorid	Wichtige identifizierte Risiken: Knochenfrakturen	Machbarkeitsbewertung: innerhalb von 3 Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission Vorlage des Prüfplans: innerhalb von 6 Monaten (abhängig von Machbarkeitsbewertung) Vorlage des finalen Studienberichts: muss zum Zeitpunkt der Vorlage des Prüfplans bestätigt werden
<i>Drug Utilisation</i> -Studie zur Beurteilung des Risikos eines <i>Off-Label-Use</i>  Kategorie 3 (geplant)	Beurteilung des Risikos eines <i>Off-Label-Use</i>	Wichtige identifizierte Risiken: Knochenfrakturen	Vorlage des Prüfplans: innerhalb von 4 Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission
17399 <i>Drug Utilisation</i> -Studie zur Anwendung von Radium-223 anhand schwedischer Register	Untersuchung, in welchem Umfang <i>Off-Label-Use</i> von Xofigo® bei Frauen und Kindern vorkommt Untersuchung, in welchem Umfang <i>Off-Label-Use</i> von Xofigo® in Form von	<i>Off-Label-Use</i> bei Frauen und Kindern <i>Off-Label-Use</i> in Form wiederholter Behandlungsfolgen oder sonstiger höherer Dosierung als in der	Finaler Bericht: 19. Dezember 2017

Studie Status	Ziel	Angesprochene Sicherheitsbedenken	Meilensteine
Kategorie 3 (abgeschlossen)	wiederholten Behandlungsfolgen oder sonstiger höherer Dosierung als in der Produktinformation empfohlen vorkommt	Produktinformation empfohlen	
16506 Studie zur Beurteilung der Sicherheit einer erneuten Behandlung mit Radium-223 bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen, welche eine initiale Behandlung mit 6 Dosen Radium-223-dichlorid 50 kBq/kg alle 4 Wochen erhielten  Kategorie 4 (abgeschlossen)	Beurteilung der Sicherheit einer erneuten Behandlung mit bis zu 6 Dosen von Xofigo® bei CRPC-Patienten mit Knochenmetastasen, welche eine initiale Behandlung mit 6 Dosen Xofigo® erhielten	Myelotoxizität, die zu einer Verminderung der Blutzellen führt Spät auftretende Myelotoxizität MDS/AML Knochensarkom Sekundäre Malignome (außer MDS/AML und Knochensarkom) Kieferosteonekrose	Finaler Bericht: 24 Oktober 2017
17110 Phase Ib-Studie mit Radium-223-dichlorid in Kombination mit Paclitaxel bei Tumorpatienten mit Knochenläsionen  Kategorie 4 (abgeschlossen)	Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Radium-223-dichlorid in Kombination mit Paclitaxel bei Tumorpatienten mit Knochenläsionen mit spezieller Fokussierung auf die Inzidenz von Grad 3/4 Neutro- und/oder Thrombozytopenien und der Untersuchung des Interaktionsmechanismus (z. B. additive oder synergistische Interaktion) zwischen der gewählten Chemotherapie und Radium- 223-dichlorid hinsichtlich einer Myelosuppression	Myelotoxizität, die zu einer Verminderung der Blutzellen führt Spät auftretende Myelotoxizität	Finaler Bericht: 17. Juli 2017
16430 Einarmige, <i>open-label</i> , multizentrische Phase II- Studie mit BAY 88-8223 bei der Behandlung von japanischen Patienten mit symptomatischem	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der optimalen Standardversorgung plus BAY 88-8223 in japanischen Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen nach	Myelotoxizität, die zu einer Verminderung der Blutzellen führt Spät auftretende Myelo- toxizität Myelodysplastisches	Finaler Bericht: 26. Januar 2018

Studie Status	Ziel	Angesprochene Sicherheitsbedenken	Meilensteine
CRPC mit Knochenmetastasen  Kategorie 4 (abgeschlossen)	mehrfacher Applikation	Syndrom/Akute myeloische Leukämie Knochensarkom Sekundäre Malignome (außer MDS/AML und Knochensarkom)	
BC1-06 Doppelblinde, randomisierte, multizentrische <i>Multiple-Dose</i> -Studie der Phase III zu Xofigo® bei Patienten mit symptomatischem hormonrefraktärem Prostatakarzinom mit skelettalen Metastasen  Kategorie 3 (abgeschlossen)	<p>Primäres Ziel: Vergleich der Wirksamkeit einer optimalen Standardversorgung (<i>Best Standard of Care</i>) plus Xofigo® versus optimaler Standardversorgung plus Placebo bei Patienten mit symptomatischem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) und skelettalen Metastasen; primärer Wirksamkeitsendpunkt: Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Sekundäre Ziele: Vergleich folgender Parameter bei Patienten mit symptomatischem HRPC und skelettalen Metastasen, die entweder die optimale Standardversorgung plus Xofigo® oder die optimale Standardversorgung plus Placebo erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Auftreten bestimmter krankheitsbedingter Ereignisse</li> <li>• Veränderungen und Zeit bis zum Anstieg des prostataspezifischen Antigens im Serum und Konzentration der Gesamt Alkalischen Phosphatase</li> <li>• Akut- und Langzeit-Sicherheitsprofil</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Gesundheitsökonomie</li> </ul>	Spät auftretende Myelotoxizität MDS/AML Knochensarkom Sekundäre Malignome (außer MDS/AML und Knochensarkom)	Finaler Bericht: Ende 2015

Studie Status	Ziel	Angesprochene Sicherheitsbedenken	Meilensteine
15995 Radium-223-dichlorid bei Patienten mit kastrationsresistentem (hormonrefraktärem) Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen  Kategorie 3 (abgeschlossen)	Behandlung von CRPC/HRPC-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen mit Radium-223-dichlorid Beurteilung der Akut- und Langzeitsicherheit von Radium-223-dichlorid	Spät auftretende Myelotoxizität MDS/AML Knochensarkom Sekundäre Malignome (außer MDS/AML und Knochensarkom)	Finaler Bericht: Ende 2015
16216 Radium-223-dichlorid bei Patienten mit kastrationsresistentem (hormonrefraktärem) Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen  Kategorie 3 (abgeschlossen)	Beurteilung der Akut- und Langzeitsicherheit von Radium-223-dichlorid Untersuchung des Gesamtüberlebens dieser Patientengruppe	Spät auftretende Myelotoxizität MDS/AML Knochensarkom Sekundäre Primärmalignome (außer MDS/AML und Knochensarkom)	Finaler Bericht: Ende 2015
Quelle: EU-RMP Annex 2, Tab. 1 (3)			

## Maßnahmen zur Risikominimierung

### Änderungen der Produktinformation

Das PRAC vertrat die Auffassung, dass regelmäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Aktualisierungen der Produktinformation zur weiteren Minderung des Risikos von Frakturen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Xofigo<sup>®</sup> stehen, erforderlich seien (4). Diese Änderungen ergänzen und präzisieren die in den vorläufigen Maßnahmen vom März 2018 umgesetzten Änderungen und beinhalten Änderungen der Abschnitte 4.1, 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation.

Die Indikation wurde eingeschränkt auf die Anwendung von Xofigo<sup>®</sup> als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen 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.

Zusätzlich bestätigte das PRAC die vorläufige Maßnahme der Kontraindikation von Xofigo<sup>®</sup> in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wurden aufgenommen in Bezug auf das mit der Anwendung von Xofigo® in Zusammenhang stehende mögliche erhöhte Frakturrisiko einschließlich eines möglichen erhöhten Mortalitätsrisikos bei Anwendung von Xofigo® in Kombination mit anderen systemischen Krebstherapien als LHRH-Analoga. Weitere Faktoren, die zur Erhöhung des Frakturrisikos beitragen können, werden spezifisch benannt (z. B. eine geringen Menge an osteoblastischen Knochenmetastasen, vorbestehende Osteoporose, Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen, gleichzeitige Anwendung von Steroiden). Die Anwendung von Xofigo® bei Erwachsenen mit CRPC und nur asymptomatischen Knochenmetastasen wird nicht empfohlen und bei Erwachsenen mit CRPC und leicht symptomatischen Knochenmetastasen ist der Therapienutzen sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen.

Die Packungsbeilage wurde dementsprechend geändert.

### ***Informationsschreiben für Fachkreise und Kommunikationsplan***

Im Zusammenhang mit dem Risikobewertungsverfahren nach § 20 wurden drei mit der EMA und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmte Rote-Hand-Briefe (*Direct Healthcare Professional Communications*, DHPC) an die Fachkreise versandt (siehe Risikobewertungsverfahren des BfArM unter [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/s-z/xofigo.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/xofigo.html); aufgerufen am 12.03.2019). Im Dezember 2017 wurde über eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen und Todesfällen in der Phase III-Kombinationsstudie (15396/ERA-223-Studie) und über deren vorzeitige Entblindung informiert, in der die Therapie mit Radium-223 in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon (APP) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit APP bei chemotherapienaiven asymptomatischen und leicht symptomatischen CRP-Patienten untersucht wurde. Es wurde empfohlen, Patienten nicht gleichzeitig mit Radium-223-dichlorid und APP zu behandeln bis die Überprüfung der Datenlage abgeschlossen sei. Im März 2018 wurden die Fachkreise über die empfohlene vorläufige Kontraindikation und weitere Warnhinweise bezüglich der Therapie mit Radium-223-dichlorid informiert, die nach Überprüfung der Interimsanalyse durch das PRAC empfohlen wurden. Ein weiterer abschließender Rote-Hand-Brief wurde im August 2018 nach der finalen Empfehlung des *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) im Risikobewertungsverfahren und der Annahme der Empfehlung durch das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der *European Medicines Agency* (EMA) versandt. Er informierte darüber, dass die Anwendung von Xofigo® mit einem erhöhten Risiko für Knochenfrakturen assoziiert ist und ein möglicherweise erhöhtes Sterberisiko in der ERA-223-Studie beobachtet wurde. Die damit verbundenen Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich der Indikationseinschränkung, wurden in dem Brief erläutert.

In Tabelle 3-30 findet sich eine Darstellung der routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung nach wichtigen identifizierten Risiken.

Tabelle 3-30: Tabellarische Darstellung aller routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	
Knochenfrakturen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>Fachinformation:  Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)  Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)  Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften)  Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</p> <p>Packungsbeilage:  Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Packungsbeilage Abschnitt 2 ("Xofigo® darf nicht eingenommen werden"; Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen; andere Arzneimittel und Xofigo®)</li> </ul> <p>Xofigo ist in der Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert.</p> <p>Die Kombination von Xofio® mit anderen systemischen Tumortherapien als LHRH-Analoga wird nicht empfohlen.</p> <p>Eine anschließende Behandlung mit Xofigo® sollte frühestens 5 Tage nach der letzten Applikation von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison/Prednisolon begonnen werden. Eine anschließende systemische Tumortherapie sollte frühestens 30 Tage nach der letzten Applikation von Xofigo® begonnen werden.</p> <p>Patienten werden aufgefordert, ihren Arzt zu informieren, wenn sie bereits eines der oben genannten Medikamente oder andere Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation einnehmen.</p> <p>Patienten werden aufgefordert, ihren Arzt zu informieren, wenn sie an Osteoporose erkrankt sind oder ein erhöhtes Risiko für Frakturen vorliegt (z. B. kürzliche Knochenfraktur, Fragilität).</p> <p>Die Anwendung von Xofigo® ist für die Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und asymptomatischen oder leicht symptomatischen Knochenmetastasen nicht empfohlen.</p> <p>Vor Beginn der Xofigo®-Therapie sollten der Knochenstatus (z. B. durch Szintigraphie, Knochenmineral-Dichtemessung) und das Risiko der Patienten für Frakturen zur <i>Baseline</i> (z. B. Osteoporose, Frakturrisiko-erhöhende Medikamente, geringer Body-Mass-Index) sorgfältig untersucht und mindestens 24 Monate lang genau überwacht werden.</p> <p>Präventivmaßnahmen wie die Anwendung von Bisphosphonaten oder anderen vergleichbaren knochenschützenden Präparaten (z. B. Denosumab) sollten vor Beginn oder Wiederaufnahme der Therapie mit Xofigo® erwogen werden.</p> <p>Bei Patienten mit einem hohen Frakturrisiko zur <i>Baseline</i> sollte der Nutzen der Behandlung sorgfältig abgeschätzt werden, sodass der Nutzen das Risiko überwiegt.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Bei Patienten mit Knochenfrakturen sollten diese vor Beginn oder Wiederaufnahme der Therapie mit Xofigo® orthopädisch stabilisiert werden.</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
<p>Myelotoxizität, die zu einer Verminderung der Blutzellen führt</p>	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u> Fachinformation: Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) Packungsbeilage: Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Packungsbeilage Abschnitt 2 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen)</li> </ul> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass eine hämatologische Untersuchung der Patienten zur <i>Baseline</i> und vor jeder Dosis von Xofigo® durchgeführt werden muss.</p> <p>Patienten mit nachweislich eingeschränkter Knochenmarkreserve oder Prostatakarzinom-Patienten mit fortgeschrittener diffuser Infiltration des Knochens (<i>extent of disease 4, EOD4; „Superscan“</i>) sind mit Vorsicht zu behandeln.</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	
<p>Erhöhte Bildung von viszeralen und nodalen Metastasen</p>	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u> keine</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u> keine vorgeschlagen</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
<p>Spät auftretende Myelotoxizität</p>	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u> Fachinformation:</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Packungsbeilage Abschnitt 2 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen)</li> </ul> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass eine hämatologische Untersuchung der Patienten zur <i>Baseline</i> und vor jeder Dosis von Xofigo® durchgeführt werden muss.</p> <p>Patienten mit nachweislich eingeschränkter Knochenmarkreserve oder Prostatakarzinom-Patienten mit fortgeschrittener diffuser Infiltration des Knochens (<i>extent of disease 4, EOD4; „Superscan“</i>) sind mit Vorsicht zu behandeln.</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u></p> <p>Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie (MDS/AML)	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <p>keine vorgeschlagen</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u></p> <p>Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Knochensarkom	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <p>keine vorgeschlagen</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u></p> <p>Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Sekundäre Malignome (außer MDS/AML)	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
und Knochensarkom)	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <p>keine</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Kieferosteonekrose	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Packungsbeilage Abschnitt 2 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen)</li> </ul> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten ihren behandelnden Arzt darüber informieren sollen, wenn sie vor Behandlung mit Xofigo® Bisphosphonate einnehmen oder eingenommen haben oder eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
<i>Off-Label-Use</i> bei Frauen und Kindern	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 2 (Kinder und Jugendliche)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <p>keine vorgeschlagen</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
<i>Off-Label-Use</i> mit	<u>Routinemäßige Risikokommunikation</u>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
wiederholten Behandlungsfolgen oder sonstiger Anwendung höherer Dosen als in der Produktinformation empfohlen	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <p>keine vorgeschlagen</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
<b>Fehlende Information</b>	
Sicherheit bei Patienten mit unzureichender Wash- Out-Phase	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u> keine</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Packungsbeilage Abschnitt 2 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen)</li> </ul> <p>Die anschließende Behandlung mit Xofigo® sollte frühestens 5 Tage nach der letzten Applikation von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison/Prednisolon begonnen werden. Eine anschließende systemische Tumorthherapie sollte frühestens 30 Tage nach der letzten Applikation von Xofigo® begonnen werden.</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Sicherheit von Radium-223-dichlorid bei Kombination mit anderen Krebstherapien abgesehen von Therapien zur Aufrechterhaltung des Kastrationslevels	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u> Fachinformation: Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) Packungsbeilage: Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Packungsbeilage Abschnitt 2 ("Xofigo® darf nicht eingenommen werden"; Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen; andere Arzneimittel und Xofigo®)</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Es wird darauf hingewiesen, dass Xofigo® nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon gegeben werden darf.</p> <p>Die Kombination von Xofigo® mit anderen systemischen Tumortherapien als LHRH-Analoga wird nicht empfohlen.</p> <p>Patienten werden aufgefordert, ihren Arzt zu informieren, wenn sie bereits eines der oben genannten Medikamente oder andere Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation einnehmen.</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u></p> <p>Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Reproduktionstoxizität bei Männern mit metastasiertem CRPC	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <p>keine vorgeschlagen</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u></p> <p>Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Reproduktionstoxizität infolge von <i>Off-Label-Use</i> bei Frauen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 2 (Schwangerschaft und Stillzeit; Verhütung bei Männern und Frauen; Fertilität)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <p>keine vorgeschlagen</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u></p> <p>Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Entwicklungstoxizität infolge von <i>Off-Label-Use</i> bei Kindern	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 2 (Kinder und Jugendliche)</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <p>keine</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Klinische Sicherheit bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>keine vorgeschlagen</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Packungsbeilage Abschnitt 2 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen)</li> </ul> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen eine sorgfältige fallweise Nutzen-Risiko-Bewertung durch die Ärzte erfolgen sollte.</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Klinische Sicherheit bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Packungsbeilage: Abschnitt 2 (andere Arzneimittel und Xofigo®)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <p>keine vorgeschlagen</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u> Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
Klinische Sicherheit bei Patienten, die eine Kalziumsubstitution, Phosphate oder Vitamin D erhalten	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Packungsbeilage:</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Abschnitt 2 (andere Arzneimittel und Xofigo®)</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <p>keine vorgeschlagen</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u></p> <p>Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
<p>Klinische Sicherheit bei Patienten, die eine EBRT der Knochen oder Prostata erhalten</p>	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation</u></p> <p>keine vorgeschlagen</p> <p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung vorsehen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Packungsbeilage Abschnitt 2 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen)</li> </ul> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass die jeweilige Patientenpopulation mit Vorsicht zu behandeln ist.</p> <p><u>Andere über die Produktinformation hinausgehende Routinemaßnahmen</u></p> <p>Xofigo® darf nur von Ärzten verschrieben und verwendet werden, die im Umgang mit Radiopharmaka ausgebildet sind und mit möglichen Strahlungseffekten vertraut sind.</p>
<p>Quelle: EU RMP Table 1, -2, -3 (3)</p>	

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieveruchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

**Zu 3.4.1**

Die Angaben zu den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation stammen aus der Fachinformation von Xofigo® (1).

**Zu 3.4.2**

Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden aus dem Anhang II der deutschsprachigen (EU) Produktinformation entnommen (2).

**Zu 3.4.3**

Für die Anforderungen an den sicheren und wirksamen Einsatz von Xofigo® wurden die Informationen aus dem Anhang II der deutschsprachigen (EU) Produktinformation herangezogen (2).

**Zu 3.4.4**

Die Informationen zum Risk Management Plan stammen aus dem EU Risk Management Plan Xofigo® No. 2.4 sowie dem Bewertungsbericht des Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) der EMA (3, 4). Zusätzlich wurden, falls nötig, entsprechende Information aus der deutschsprachigen (EU) Produktinformation zu Xofigo® entnommen (2).

**Zu 3.4.5**

Nicht zutreffend.

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Bayer AG. Fachinformation Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung, Stand der Information: September 2018. 2019.
2. Bayer AG. Produktinformation (EU) zu Xofigo® (Radium-223-dichlorid) inkl. Anhänge I, II und III zum European Public Assessment Report (EPAR) zu Xofigo®; Stand vom 11.10.2018 (aufgerufen am 02.03.2019). 2018. p. 1-45.
3. Bayer AG. EU Risk Management Plan (RMP) - Xofigo®; BAY 88-8223 (Radium-223 Dichloride); Version 2.4; Date of Report: 21 AUG 2018. 2018. p. 1-289.
4. European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Assessment report Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data, Invented name: Xofigo, INN/active substance: radium Ra223 dichloride; Procedure number: EMEA/H/A - 20/1459/C/002653/0028; 17 July 2018. 2018. p. 1-46.