

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Radium-223-dichlorid (Xofigo®)

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.12.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene in der Meta-Analyse der Studien BC1-02 und BC1-06 ⁽¹⁾	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Resultate BSC-Population zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen	18
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ALP	alkaline phosphatase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CCDS	Company Core Data Sheet
CRPC	kastrationsresistentes Prostatakarzinom (castration resistant prostate carcinoma)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d.h.	das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EAU	European Association of Urology
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life Group Questionnaire 5D
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert)
Ra-223	Radium-223-dichlorid
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SRE	skelettal related event (skelettales Ereignis)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SSE	symptomatisches skelettales Ereignis
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
u.a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union internationale contre le cancer (internationale Vereinigung gegen Krebs)
Vgl.	vergleiche
VerfO-GBA	Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschusses
z.B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Vital GmbH
Anschrift:	Gebäude K56 51366 Leverkusen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Name:	David Tamoschus
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Gebäude K56 51366 Leverkusen
Telefon:	+49 214 30 58241
Fax:	+49 214 30 68406
E-Mail:	david.tamoschus@bayer.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Pharma AG
Anschrift:	13342 Berlin

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

Zur Symptomkontrolle kommen Analgetika, Steroide, Chemotherapeutika, lokale perkutane Strahlentherapie, den Knochenstoffwechsel beeinflussende Substanzen wie Bisphosphonate sowie β -Strahlen emittierende Radionuklide zur Anwendung. Diese Therapien haben keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

evidenzbasierte antitumoröse Wirksamkeit und wirken im Gegensatz zu Ra-223 nicht lebensverlängernd.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Xofigo [®] wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.	13.11.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	mCRPC (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen)	<p>Mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon <p>Mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen, sowie für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht in Frage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Bayer folgt dem Ergebnis des Beratungsgesprächs gemäß §8 AM-NutzenV (Vorgangsnummer: 2012-B-070) mit der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

- Als Best Supportive Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
- Nur für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht in Frage kommt, ist BSC unabhängig vom Therapieziel die ZVT. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens kann somit als Zusatznutzen gewertet werden.

Im Hinblick auf die in diesem Dossier betrachtete Population, ergibt sich für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel in Frage kommen die ZVT Docetaxel in Kombination mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prednison oder Prednisolon. Diese Patienten werden im weiteren Verlauf des Dossiers als *Docetaxel-Population* bezeichnet.

Für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel nicht in Frage kommen ergibt sich BSC als ZVT unabhängig vom Therapieziel, d.h. es können die Therapieziele Lebensverlängerung als auch Symptomlinderung bewertet und als Zusatznutzen anerkannt werden. Diese Patienten werden im weiteren Verlauf des Dossiers als *BSC-Population* bezeichnet

Die im Beratungsgespräch genannte Indikation von Ra-223 weicht geringfügig von der am 13.11.2013 in Deutschland zugelassenen Indikation ab¹. Diese Änderung stellt eine geringfügige Einschränkung des Indikationsgebiets dar, wodurch die Wahl der ZVT nicht beeinflusst wird.

¹ Die beantragte Indikation von Ra-223 zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zur Bestimmung der ZVT am 04.03.2013 lautete „Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen“. In der Zulassung am 13.11.2013 weicht das finale Label geringfügig von der ursprünglichen Indikation ab und lautet wie folgend: „Xofigo® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen“.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Basis der Analyse des medizinischen Zusatznutzens bilden die Daten der randomisierten kontrollierten Studien BC1-02 (Phase II) und BC1-06 ALSYMPCA (Phase III), in denen die Gabe von Ra-223 + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde.

- Für die Gruppe der Docetaxel-ungeeigneten Patienten erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 im Vergleich zu Best Supportive Care (*BSC-Population*)
- Für die Docetaxel-geeigneten Patienten erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zu Docetaxel (*Docetaxel-Population*)

BSC-Population

Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgte für alle Endpunkte, mit Ausnahme der Endpunkte zu Lebensqualität, auf Basis der Metaanalyse der Studien BC1-02 und BC1-06. Für die Endpunkte zur Lebensqualität bildet ausschließlich die BC1-06-Studie die Bewertungsgrundlage. Tabelle 1-8 stellt zusammenfassend die Ergebnisse der Analysen für relevante Endpunkte dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene in der Meta-Analyse der Studien BC1-02 und BC1-06⁽¹⁾

	Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC
Mortalität	HR [95%-Konfidenzintervall]; mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten
Gesamtüberleben	0,71 [0,60; 0,84]; 14,9 vs. 11,3
Morbidität	HR [95%-Konfidenzintervall]; mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)	0,64 [0,52; 0,80]; 14,7 vs. 8,4
Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie	0,67 [0,52; 0,86]; 16,2 vs. 13,2
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS	0,71 [0,56; 0,90]; 20,3 vs. 17,6
Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS	0,82 [0,71; 0,95]; 3,5 vs. 2,9
Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome	0,65 [0,52; 0,81]; 17,0 vs. 10,8
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie	0,59 [0,44; 0,79]; NE vs. 5,8
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Differenz [95%-Konfidenzintervall]
FACT-P Gesamtscore	Differenz=3,77 [1,08; 6,46]
EQ-5D Utility Index	Differenz=0,07 [0,03; 0,11]
EQ-VAS	Differenz=3,20 [0,55; 5,85]
Verträglichkeit	OR [95%-Konfidenzintervall]; Ereignisanteil in %
Unerwünschte Ereignisse	0,50 [0,26; 0,96]; 93,0 vs. 96,4
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,59 [0,45; 0,77]; 45,7 vs. 58,7
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4 ⁽²⁾	0,57 [0,39; 0,85]; 59,5 vs. 71,9

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC
UE Knochenschmerzen	0,74 [0,57; 0,98]; 34,3 vs. 41,3
UE Diarrhoe	1,65 [1,18; 2,32]; 25,1 vs. 16,9
UE Muskelschwäche	0,28 [0,13; 0,61]; 1,6 vs. 5,4
UE periphere motorische Neuropathie	0,27 [0,11; 0,70]; 1,1 vs. 3,9
UE Rückenmarkskompression	0,55 [0,31; 0,97]; 4,1 vs. 7,2

(1) Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: nur BC1-06 (2) Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung

Docetaxel-Population

Da die Gruppe der Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie in Frage kommen, aus der Phase-II- und Phase-III-Studie ausgeschlossen wurden, liegen für Ra-223 keine Daten für diese Patientengruppe vor. Für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Ra-223 und Docetaxel gibt es ebenfalls keine geeigneten Daten, da die Phase-III-Zulassungsstudie TAX-327 von Docetaxel als Kontrolltherapie Mitoxantron + Prednison/Prednisolon verwendete, während die RCTs mit Ra-223 als Kontrolltherapie BSC verwendeten.

Aus diesem Grund wurde zur Ableitung des Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben ein qualitativer indirekter Vergleich mit den Daten der ALSYMPCA Studie und der TAX-327 Studie durchgeführt. Ra-223 (HR=0,695 [0,581; 0,832]) zeigt dabei einen deutlich ausgeprägteren Gesamtüberlebensvorteil als Docetaxel (HR=0,83 [0,70; 0,99]), obwohl es sich bei dem Studienkollektiv der Studie mit Ra-223 um ein prognostisch ungünstigeres, fortgeschritteneres Kollektiv handelt.

Darüber hinaus zeigt ein qualitativer indirekter Vergleich der Verträglichkeit von Ra-223 versus Docetaxel, dass Ra-223 einen relevant geringeren Schaden im Vergleich zu Docetaxel hervorruft.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	mCRPC (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

BSC-Population

Für Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen, ergibt sich für die Therapie mit Ra-223 ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Studien BC1-02 und BC1-06 entsprechen der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Für die Bewertung der Evidenz wurden die beiden Studien mit Evidenzgrad 1b zu einer Metaanalyse mit Evidenzgrad 1a zusammengefasst. Aufgrund des Studiendesigns der durchgeführten Studien, der Robustheit der Daten und der qualitativ hochwertigen Studiendurchführung kann die Evidenz als Beleg eingestuft werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Therapie mit Ra-223 gegenüber der ZVT BSC. Darüber hinaus ergibt sich für den patientenrelevanten und vorrangigen Endpunkt „Zeit bis zum ersten (symptomatischen) skelettalen Ereignis (SSE)“ ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ra-223. Unterstützt werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen durch die patientenrelevanten Endpunkte „Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumorthherapie“, „Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome“ und „Zeit bis zum Beginn der Opiat-Therapie“, die einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ra-223 gegenüber BSC dokumentieren. Zusätzlich zeigen die Endpunkte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" und „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" einen geringen Zusatznutzen.

Für die Sicherheitsendpunkte findet sich ein geringerer Schaden mit Ausmaß „beträchtlich“ bezüglich der SUE, UE Muskuläre Schwäche, der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 bei Patienten mit früherer Docetaxel-Behandlung und der UE Periphere motorische Neuropathie. In allen UE sowie den einzelnen UE Knochenschmerzen und Rückenmarkskompression zeigt sich ein geringerer Schaden mit Ausmaß „gering“.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich innerhalb der BC1-06 Studie für alle drei untersuchten Instrumente (FACT-P, EQ-5D, EQ-VAS) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ra-223 gegenüber BSC. Außerdem zeigt der FACT-P-PCS-Schmerz-Score, dass Ra-223 die karzinombedingten Schmerzen reduziert.

Demgegenüber steht lediglich das einzelne UE Diarrhoe mit einem größeren Schaden mit Ausmaß „gering“. Dieser Unterschied zeigt sich nur in der Inzidenz des UE Diarrhoe vom Grad 1 und 2, aber nicht vom Grad ≥ 3 . Eine Diarrhoe vom Schweregrad CTCAE 4 oder 5 wurde unter Ra-223 nicht beobachtet. Es wird angenommen, dass die Diarrhoe eine akute, kurz anhaltende Nebenwirkung der Ra-223-Applikation ist, weil die Ausscheidung über den Darm innerhalb weniger Tage erfolgt ist.

Tabelle 1-10 stellt zusammenfassend die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ra-223 für Docetaxel ungeeignete Patienten dar (BSC-Population).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Resultate BSC-Population zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Zusatznutzen	Größerer Schaden
Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität 	Beleg für einen größeren Schaden, Ausmaß gering <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoe
Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten SSE • Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie • Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome • Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie 	
Beleg für einen geringen Zusatznutzen <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (nur BC1-06) <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS 	
Anhaltspunkt, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	
Beleg für einen geringeren Schaden, Ausmaß beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • SUE • UE Muskelschwäche • UE CTCAE Grad 3 oder 4⁽¹⁾ • UE Periphere motorische Neuropathie 	
Beleg für einen geringeren Schaden, Ausmaß gering <ul style="list-style-type: none"> • UE • UE Knochenschmerzen • UE Rückenmarkkompression 	

(1) Pat. mit Docetaxel-Vorbehandlung

Docetaxel-Population

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde ein qualitativer indirekter Vergleich durchgeführt:

- Für die Bewertung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ wurden die Daten der ALSYMPCA- und der TAX-327-Studie analysiert und gegeneinander abgewogen. Obwohl die Phase-III-Zulassungsstudie mit Ra-223 (ALSYMPCA) ein Patientenkollektiv in einem deutlich fortgeschritteneren Erkrankungsstadium untersuchte, das zu 57% bereits Docetaxel erhalten hatte oder zu 43% Docetaxel-ungeeignet war, zeigte Ra-223 einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

deutlich ausgeprägteren Gesamtüberlebensvorteil als Docetaxel in der TAX-327-Studie. Daraus ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ra-223 im Hinblick auf die Wirksamkeit für die Docetaxel-Population.

- Für die Bewertung des Endpunktes „Verträglichkeit“ wurden die Ergebnisse aus RCTs zu Docetaxel im Rahmen einer Metaanalyse zusammengefasst und mit den unerwünschten Ereignissen unter Therapie mit Ra-223 verglichen. Der qualitative indirekte Vergleich der „Verträglichkeit“ von Ra-223 versus Docetaxel zeigt, dass Ra-223 im Vergleich zu Docetaxel einen relevant geringeren Schaden, der nicht quantifizierbar ist, hervorruft.

Der qualitative indirekte Vergleich liefert für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Verträglichkeit“ die Aussagesicherheit „Anhaltspunkt“.

Damit ergibt sich für die Ra-223-Therapie zur Behandlung von Patienten mit CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen für die Docetaxel-Population ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Ra-223.

In der Gesamtschau ergeben sich für Ra-223 ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT BSC in der BSC-Population sowie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT Docetaxel in der Docetaxel-Population.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

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

Die Zielpopulation von Ra-223 umfasst Prostatakarzinom Patienten, die sich im Stadium IV nach UICC befinden und symptomatische Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen aufweisen. Die Patienten haben bereits eine Hormontherapie erhalten und sind unter dieser Hormontherapie progredient geworden d.h. kastrationsresistent.

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

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

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

Für das Jahr 2013 wurde eine Anzahl von 22.640 GKV Patienten mit einem CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen ermittelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

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

Die bisher etablierten Therapieformen für mCRPC Patienten wirken

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

Der therapeutische Bedarf für mCRPC Patienten liegt somit in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomlinderung und Verhinderung von skelettalen Folgekomplikationen sowie gleichzeitiger Vermeidung von therapiebedingten Nebenwirkungen.

Ra-223 erfüllt diesen therapeutischen Bedarf. Mit Ra-223 steht ein spezifisch auf Knochenmetastasen wirkendes Arzneimittel zur Verfügung, das für diese Patientenpopulation als bisher einzige Therapieoption einen Überlebensvorteil erreicht und dabei gleichzeitig durch eine Verringerung der skelettalen Symptome und Ereignisse, durch seine sehr gute Verträglichkeit, zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Ra-223 wird in der in diesem Jahr neu aufgelegten EAU (European Association of Urology) Guideline als einzige Substanz empfohlen, die spezifisch auf Knochenmetastasen wirkt und einen Überlebensvorteil zeigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	mCRPC (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen)	22.640 Patienten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	mCRPC	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, die für eine Docetaxel Therapie <u>nicht</u> in Frage kommen	Erheblich	17.659
A	mCRPC	Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen	Nicht quantifizierbar	4.981
A	mCRPC	Anzahl der Patienten, für die ein Zusatznutzen besteht		22.640

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	mCRPC	Kosten von Radium-223-dichlorid (6 Zyklen): 39.191 Euro Kosten von BSC (12 Monate): 1.198 bis 34.345 Euro Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: 218 bis 220 Euro Gesamtkosten: max. 40.607 bis 73.757 Euro²	Kosten von Radium-223-dichlorid (6 Zyklen): 887.294.654 Euro Kosten von BSC (12 Monate): 27.116.381 bis 771.572.611 Euro Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: 4.942.312 bis 4.989.856 Euro Gesamtkosten: max. 919.353.347 bis 1.669.857.122 Euro²

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Inkongruenzen in Zahlen können durch Rundungen entstehen.

¹ Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3 22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

² Diese Werte könnten eine Überschätzung der für die GKV entstehenden Kosten sein, da der Einheitlichkeit halber die BSC-Kosten auf 12 Monate hochgerechnet wurden.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
max. 919.353.347 bis 1.669.857.122 Euro

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	mCRPC	mCRPC	Kosten von Radium-223-dichlorid (6 Zyklen): 39.191 Euro Kosten von BSC (12 Monate): 1.198 bis 34.345 Euro Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: 218 bis 220 Euro Gesamtkosten: max. 40.607 bis 73.757 Euro²	Kosten von Radium-223-dichlorid (6 Zyklen): 887.294.654 Euro Kosten von BSC (12 Monate): 27.116.381 bis 771.572.611 Euro Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: 4.942.312 bis 4.989.856 Euro Gesamtkosten: max. 919.353.347 bis 1.669.857.122 Euro²

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Inkongruenzen in Zahlen können durch Rundungen entstehen.

¹ Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3 22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

² Diese Werte könnten eine Überschätzung der für die GKV entstehenden Kosten sein, da der Einheitlichkeit halber die BSC-Kosten auf 12 Monate hochgerechnet wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
max. 919.353.347 bis 1.669.857.122 Euro

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
mCRPC	BSC	Best Supportive Care	mCRPC	Kosten der Therapie: (12 Monate): 1.198 bis 34.345 Euro Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar Gesamtkosten: 1.198 bis 34.345 Euro	Kosten der Therapie: (12 Monate): 27.116.381 bis 771.572.611 Euro Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar Gesamtkosten: 27.116.381 bis 771.572.611 Euro
mCRPC	-	Docetaxel + Prednisolon bzw. Prednison + BSC	mCRPC	Kosten der Therapie (17 Zyklen): 23.121 Euro Kosten von BSC (12 Monate): nicht quantifizierbar Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: 355 Euro Gesamtkosten: mind. 23.476 Euro²	Kosten der Therapie (17 Zyklen): 523.448.120 Euro Kosten von BSC (12 Monate): nicht quantifizierbar Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: 8.039.238 Euro Gesamtkosten: mind. 531.487.358 Euro²

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3 22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

² Diese Werte stellen eine klare Unterschätzung der realen Kosten für die GKV dar, da auch Docetaxel-Patienten im klinischen Alltag zusätzlich mit supportiven Therapien in Rahmen des BSC behandelt werden.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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. Der Empfang, die Lagerung, Anwendung, Transfer und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und der Aufsicht der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen (vgl. Abschnitt 4.2 und 6.6 der Fachinformation). Neben den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in Fachinformation und Gebrauchsinformation) sind keine weiteren Maßnahmen vorgesehen.

Das Behandlungsschema für Xofigo® umfasst eine Aktivität von 50 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.

Es sind **keine Kontraindikationen** zur Anwendung von Xofigo® bekannt.

Aufgrund des Wirkmechanismus und der Pharmakologie der Substanz wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da Wechselwirkungen mit Calcium und Phosphat nicht ausgeschlossen werden können, sollte eine zusätzliche Zufuhr dieser Substanzen und/oder von Vitamin D einige Tage vor Beginn der Behandlung mit Xofigo® unterbrochen werden. Eine begleitende Chemotherapie zusammen mit Xofigo® kann die Knochenmarksuppression verstärken. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer begleitenden Chemotherapie zusammen mit Xofigo® ist nicht erwiesen.

Bedingungen oder Einschränkungen

Der Zulassungsinhaber muss die im Risk Management Plan beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten durchführen. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung sind nicht vorgesehen.

Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP)

Wie bei jedem Arzneimittel erfordern die identifizierten und potenziellen Risiken von Xofigo® eine sorgfältige Abwägung von Risiko und Nutzen bei jedem einzelnen Patienten. Die Informationen über Xofigo® in der Fachinformation und die entsprechenden nationalen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Angaben wie Indikationen, Dosierungsempfehlungen, Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen bilden eine solide Basis für eine individuelle Abwägung von Risiko und Nutzen durch medizinisches Fachpersonal und Patienten. Auf diese Weise tragen sie zur Minimierung des Risikos durch die Anwendung von Xofigo® bei.

Die im RMP genannten wichtigsten identifizierten Risiken sind die folgenden:

- Myelotoxizität mit der Folge einer Verminderung der geformten Bestandteile des Blutes
- Spät auftretende Myelotoxizität
- Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie
- Knochensarkom
- Sekundäre Malignome (außer Knochensarkom und myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie)
- Kieferosteonekrose
- Off-Label-Use bei Frauen und Kindern
- Off-Label-Use mit wiederholten Behandlungsfolgen oder sonstiger Anwendung höherer Dosen als in der Produktinformation empfohlen

Es wurden für Xofigo® keine Sicherheitsprobleme erkannt, die über die vorliegenden Informationen in der vorgeschlagenen Fach- und Patienteninformation für medizinisches Fachpersonal und Patienten hinaus zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erfordern.