

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan (Pluvicto®)

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie VISION	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
¹⁷⁷ Lu	Lutetium-177
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	UE von besonderem Interesse
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Androgenrezeptor
ARPI	Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
BSC	Best Supportive Care
BSoC	Best Standard of Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
FASPI-8	FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items
FDA	Food and Drug Administration
FWB	Funktionales Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMP	Good Manufacturing Practice
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision - German Modification

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
MBq	Megabecquerel
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
PCS	Prostatakarzinom-Subskala
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Physisches Wohlbefinden
PZN	Pharmazentralnummer
rPFS	Radiographisches progressionsfreies Überleben
SFWB	Soziales/Familiäres Wohlbefinden
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SSE	Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis
TOI	Trial Outcome Index
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) 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:	Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Anschrift:	Novartis Radiopharmaceuticals GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan
Handelsname:	Pluvicto®
ATC-Code:	V10XX05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46023
Pharmazentralnummer (PZN)	18163978
ICD-10-GM-Code	C61
Alpha-ID	I86600: Bösartige Neubildung der Prostata I67972: Endometrioides Adenokarzinom beim Mann I84534: Endometrioides Zystadenokarzinom beim Mann I127421: Familiäres Prostatakarzinom I116424: Intraduktales Karzinom der Prostata [IDPCa] I21705: Maligne Prostataerkrankung I21713: Maligner Prozess der Prostata I21711: Metastasierende Neoplasie der Prostata I21708: Metastasierendes Prostatakarzinom I21573: Prostataadenokarzinom I21706: Prostatakarzinom I21707: Prostatakrebs I21710: Prostatamalignom I21709: Vorsteherdrüsenkrebs I21712: Vorsteherdrüsenmalignom I21712: Vorsteherdrüsenmalignom

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 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs ¹ angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).	09.12.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. ADT: Androgendeprivationstherapie; AR: Androgenrezeptor; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

¹ Zur besseren Lesbarkeit werden die Begriffe „Androgenrezeptor-gerichtete Therapie (ARDT)“, Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI), „Neuartige Wirkstoffe der Androgenachse“ (NAAD) sowie Begriffe im Sinne von „neue hormonelle Substanz“ nachfolgend vereinheitlicht als „ARPI“ bezeichnet. Grundsätzlich zugelassen sind in Deutschland die ARPI Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid. Im mCRPC zugelassen sind Abirateron und Enzalutamid.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von • Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, • Enzalutamid, • Cabazitaxel, • Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation) • BSC
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. AR: Androgenrezeptor; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BSC: Best Supportive Care; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen		

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

Beratungsgespräche mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fanden am 8. April 2020 unter der Vorgangsnummer 2020-B-019 sowie am 11. August 2021 unter der Vorgangsnummer 2020-B-174 statt. Bei letztgenanntem Termin legte der G-BA die in Tabelle 1-6 genannte zVT fest.

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)

Die Bewertung basiert auf der randomisierten kontrollierten Studie VISION zur Wirksamkeit und Sicherheit von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan gegenüber der zVT „patientenindividuelle Therapie“ (abgebildet durch BSC/BSoC im Vergleichsarm) bei der Behandlung von Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC. In der Studie VISION zeigten sich die folgenden Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Sterberisiko wird durch (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC um 38 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,62 [0,52; 0,74]; <0,001).

Die mediane Ereigniszeit war unter (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC mit 15,31 Monaten [14,16; 16,92] deutlich länger als im BSC/BSoC-Arm mit 11,33 Monaten [9,82; 13,50]. Die Patienten in der Gruppe (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 3,98 Monaten gegenüber den Patienten unter BSC/BSoC auf.

Morbidität

Radiographisches progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt rPFS zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Risiko eines radiographischen Progresses wird durch (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC um 56 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,44 [0,35; 0,55]; <0,001).

Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SSE (inkl. Tod) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Risiko eines SSE (inkl. Tod) wird durch (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC um 45 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,55 [0,46; 0,66]; <0,001).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SSE (exkl. Tod) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Risiko eines SSE (exkl. Tod) wird durch (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC um 59 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,41 [0,28; 0,60]; <0,001).

Schmerzen

Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF

Es zeigte sich in (Sub-)Skalen des BPI-SF zu jedem Responsekriterium ein statistisch signifikanter Vorteil von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC.

Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P

Für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Risiko einer Schmerzprogression wird durch (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC um 55 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,45 [0,35; 0,58]; <0,001).

Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,59 [0,50; 0,70]; <0,001). Die mediane Ereigniszeit war unter (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC mit 7,36 Monaten [6,08; 8,57] deutlich länger als im BSC/BSoC-Arm mit 3,22 Monaten [2,56; 4,01].

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,65 [0,49; 0,87]; 0,004).

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (15 Punkte) zeigte sich in der Studie VISION ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS (15 Punkte) wird durch (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC um 51 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,49 [0,37; 0,65]; <0,001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P

Es zeigte sich in allen (Sub-)Skalen des FACT-P zu jedem Responsekriterium (mit Ausnahme der Domäne SFWB) ein statistisch signifikanter Vorteil von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC.

Unerwünschte Ereignisse

In der Gesamtsicht zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC bezüglich der Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und dem Therapieabbruch beider Komponenten aufgrund UE. Die statistisch signifikanten Unterschiede zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC zeigten sich sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten. Demgegenüber ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC bezüglich der AESI Trockener Mund, Myelosuppression und Übelkeit und Erbrechen.

Hinsichtlich des AESI Trockener Mund waren die Ereignisse größtenteils vom CTCAE-Grad 1, Berichte über den Einsatz künstlicher Saliva-Produkte gab es nicht. Therapieanpassungen traten nur vereinzelt auf und es gab keine Hinweise auf orale bzw. zahnmedizinische Folgekomplikationen. Im Zulassungsverfahren stellte die EMA fest, dass diese AESI leicht handhabbar sind und nur einen geringen Einfluss auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten haben.

Myelosuppression werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patienten ebenso nicht unmittelbar wahrnehmbar. Diese Laborbefunde werden für die Patienten erst dann direkt spürbar, wenn entsprechende Symptome bzw. Folgekomplikationen wie z. B. Fatigue, Dyspnoe und Schwindel, Blutungen, Infektionen oder febrile Neutropenien auftreten. Diesbezüglich ergaben sich in der Studie VISION keine Auffälligkeiten, Therapieabbrüche traten selten auf. Zu berücksichtigen ist, dass die hier betrachteten Patientenpopulation aufgrund der Vortherapie mit Taxanen und des infiltrierten Knochenmarks für hämatologische Toxizitäten besonders anfällig ist. Der diesbezüglichen Bewertung der FDA im Zulassungsverfahren ist zu entnehmen, dass, obgleich Myelosuppressionen ein Risiko darstellen, die Ereignisse insgesamt als handhabbar und häufig transient angesehen werden. Eine Weiterbehandlung bleibt möglich, wenn supportive Maßnahmen eingesetzt werden. Verzögerungen hinsichtlich Behandlungszyklen waren selten.

Die zum AESI Übelkeit und Erbrechen gehörenden Ereignisse waren größtenteils vom CTCAE-Grad 1-2, Therapieabbrüche, Dosisreduzierungen oder –unterbrechungen traten nur vereinzelt bzw. gar nicht auf.

Für schwerwiegende Ereignisse des AESI Auswirkungen auf die Nieren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BsoC (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,23 [0,08; 0,66]; 0,003).

Zusammenfassend führt die Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu signifikanten Vorteilen hinsichtlich Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Gleichzeitig hat (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan ein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. AR: Androgenrezeptor; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen		

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)

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie VISION. Die Studie VISION bietet eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ib) bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie VISION ist daher als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Dabei begründet sich der Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan gegenüber der zVT wie folgt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Sterberisiko wurde um 38 % gesenkt bzw. im Median ein Überlebensvorteil von 3,98 Monaten erzielt. Vor dem Hintergrund der äußerst begrenzten verbleibenden Lebenszeit der Patienten in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium stellt diese Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um ein Drittel eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer dar (AM-NutzenV). Es ergibt sich ein **erheblicher Zusatznutzen** für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC.

Wie die Ergebnisse zur **Morbidität** zeigen, wurde das Risiko für ein SSE unter (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC statistisch signifikant gesenkt. Ebenso zeigten sich konsistent über mehrere Endpunkte hinweg statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich Schmerzen. Ebenso konnte das Risiko für die Verschlechterung des Gesundheitszustands statistisch signifikant reduziert werden. Patienten mit mCRPC leiden an den für das Prostatakarzinom typischen Symptomen, die sowohl durch die Erkrankung als auch durch die Begleiterscheinungen der entsprechenden stadienabhängigen Therapien verursacht werden. Schmerzen sind bei Patienten mit mCRPC ein besonders dominantes Symptom und aus Sicht der Kliniker ein sehr relevanter Endpunkt. Die Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen stellt daher ein für die Patienten hochrelevantes Therapieziel bei der Behandlung des mCRPC dar. Die konsistente und deutliche Reduktion der für das mCRPC typischen Morbidität stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen im Kontext dieser Erkrankung dar (AM-NutzenV). Es ergibt sich ein **erheblicher Zusatznutzen** für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Die hier betrachtete Patientenpopulation ist in der Regel relativ alt und somit stärker von behandlungsassoziierten Toxizitäten und Nebenwirkungen beeinträchtigt. Ein bestmöglicher Erhalt der Lebensqualität ist daher in der vorliegenden palliativen Therapiesituation angezeigt. Entsprechend wird Aussagen zur Lebensqualität laut dem G-BA ein hoher Stellenwert beigemessen. Die hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität erzielten Ergebnisse von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC stellen damit eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, weshalb sich ein **erheblicher Zusatznutzen** ergibt.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen, ist die Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert, insbesondere einer bedeutsamen Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nachteile von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC wurden lediglich bezüglich der AESI Trockener Mund, Myelosuppression sowie Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Hinsichtlich des AESI Trockener Mund zeigten sich keine Hinweise auf Folgekomplikationen. Die Myelosuppressionen waren insgesamt handhabbar und häufig transient, eine Weiterbehandlung bleibt bei supportiven Maßnahmen möglich. Die Ereignisse hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen waren größtenteils mild/moderat.

Unter Abwägung des Schweregrades der Nebenwirkungen und der klinischen Relevanz überwiegen die positiven Effekte deutlich. In der Gesamtabwägung ergibt sich damit in der Kategorie Verträglichkeit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen und damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC.

In der **Gesamtschau** zeigte sich unter (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC

- eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer (Reduktion des Sterberisikos um 38 %; Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um ein Drittel),
- eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen im Kontext dieser Erkrankung (Vorteile hinsichtlich Schmerzsymptomatik und Gesundheitszustand),
- eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie
- eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen (insbesondere geringere Gesamtraten UE)

Es besteht weiterhin ein Bedarf an zugelassenen, evidenzbasierten und standardisierten Fertigarzneimitteln: Historisch bedingt findet in Deutschland in der nuklearmedizinischen, stationären Patientenversorgung in der Uro-Onkologie die Patientenversorgung mit therapeutischen Radiopharmaka im Rahmen von individuellen ärztlichen Heilversuchen statt. Eigenherstellungen unterliegen nicht der Zulassungspflicht für Fertigarzneimittel nach § 21 Abs. 1 AMG und sind darüber hinaus gemäß § 13 Abs. 2b AMG von dem grundsätzlich für die Herstellung von Arzneimitteln geltenden Erfordernis der Herstellungserlaubnis befreit. Sie sind Ausdruck des hohen medizinischen Bedarfs nach wirksamen Behandlungsoptionen für Patienten nach Ausschöpfen zugelassener Therapien in den vorherigen Behandlungslinien. Die industrielle Herstellung von zugelassenen und überwachten Arzneimitteln gewährleistet ein gleichmäßig hohes Sicherheits- und Patientenschutzniveau unter den Vorgaben des AMG

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(u.a. Prüfung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen der Zulassungsempfehlung durch die EMA, festes Therapie- und Dosierschema mit gesichertem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit durch eine hochwertige klinische Phase-III-Studie, hohe Arzneimittelqualität durch zentralen und GMP-konformen Herstellungsprozess, sowie Erfüllung sämtlicher nationaler und internationaler Anforderungen an die Arzneimittelqualität und -sicherheit sowie Pharmakovigilanz), während die erlaubnisfreie Eigenherstellung nicht diesen Anforderungen unterliegt.

In der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigte sich für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Für eine Aufteilung der Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für bestimmte Therapien liegen gemäß einem früheren Verfahren keine hinreichend geeigneten Kriterien vor. Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie VISION

Endpunkt RCT	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Endpunkt Mortalität		
Gesamtüberleben	0,62 [0,52; 0,74]; <0,001 Mediane Ereigniszeit (Monate): 15,31 vs. 11,33	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Endpunkte Morbidität		
Radiographisches progressionsfreies Überleben		
Radiographisches progressionsfreies Überleben	0,44 [0,35; 0,55]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)	0,55 [0,46; 0,66]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)	0,41 [0,28; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	(^{177}Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Schmerzen		
Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF		
Stärkster Schmerz (2 Punkte ^a)	0,46 [0,35; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Stärkster Schmerz (1,5 Punkte ^b)	0,46 [0,35; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schmerzintensität (2 Punkte ^a)	0,38 [0,28; 0,52]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schmerzintensität (1,5 Punkte ^b)	0,39 [0,29; 0,52]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte ^a)	0,59 [0,43; 0,82]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte ^b)	0,63 [0,47; 0,85]; 0,002	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P		
Ich habe Schmerzen (0,6 Punkte ^b)	0,45 [0,35; 0,58]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums		
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	0,59 [0,50; 0,70]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod	0,65 [0,49; 0,87]; 0,004	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS (15 Punkte ^b)	0,49 [0,37; 0,65]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	(^{177}Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P		
FACT-G (9 Punkte ^a)	0,43 [0,33; 0,56]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-G (16,2 Punkte ^b)	0,36 [0,26; 0,51]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
TOI (9 Punkte ^a)	0,50 [0,39; 0,64]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
TOI (15,6 Punkte ^b)	0,42 [0,30; 0,57]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-P (10 Punkte ^a)	0,47 [0,36; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-P (23,4 Punkte ^b)	0,37 [0,26; 0,52]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
PWB (4,2 Punkte ^b)	0,45 [0,33; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SFWB (4,2 Punkte ^b)	0,74 [0,50; 1,12]; 0,152	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EWB (3,6 Punkte ^b)	0,47 [0,34; 0,66]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FWB (4,2 Punkte ^b)	0,46 [0,34; 0,61]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
PCS (7,2 Punkte ^b)	0,57 [0,40; 0,81]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	^{(177)Lu} Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
FAPSI-8 (3 Punkte ^a)	0,43 [0,34; 0,56]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FAPSI-8 (4,8 Punkte ^b)	0,41 [0,30; 0,55]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verträglichkeit		
Gesamtraten UE		
Jegliches UE	1,06 [0,89; 1,26]; 0,512	nicht anwendbar ^c
UE Grad ≥ 3	0,75 [0,58; 0,96]; 0,025	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE	0,62 [0,46; 0,84]; 0,002	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbruch aufgrund UE		
Therapieabbruch beider Komponenten (^{(177)Lu} Lutetiumvipivotidtetraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE	0,18 [0,09; 0,36]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbruch entweder von (^{(177)Lu} Lutetiumvipivotidtetraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE	0,93 [0,54; 1,61]; 0,803	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten		
Jegliches UE	1,07 [0,9; 1,27]; 0,466	nicht anwendbar ^c
UE Grad ≥ 3	0,74 [0,58; 0,93]; 0,009	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE	0,64 [0,47; 0,88]; 0,005	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
AESI^d		
Trockener Mund		
Jeglicher Schweregrad	33,28 [8,26; 134,03]; <0,001	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	33,28 [8,26; 134,03]; <0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Myelosuppression		
Jeglicher Schweregrad	1,89 [1,33; 2,69]; <0,001	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	1,96 [1,34; 2,87]; <0,001	
CTCAE-Grad ≥ 3	1,82 [1,04; 3,18]; 0,033	
Übelkeit und Erbrechen		
Jeglicher Schweregrad	1,89 [1,32; 2,71]; <0,001	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	1,90 [1,32; 2,74]; <0,001	
Auswirkungen auf die Nieren		
Schwerwiegend	0,23 [0,08; 0,66]; 0,003	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
UE nach SOC/PT ^d		
UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads		
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	1,86 [1,32; 2,64]; <0,001	Größerer Schaden
PT Leukopenien	4,09 [1,48; 11,28]; 0,003	Größerer Schaden
PT Lymphopenien	2,67 [1,28; 5,56]; 0,006	Größerer Schaden
PT Neutropenien	3,46 [1,07; 11,23]; 0,028	Größerer Schaden
PT Thrombozytopenien	2,18 [1,09; 4,35]; 0,024	Größerer Schaden
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2,38 [1,83; 3,09]; <0,001	Größerer Schaden
PT Diarrhö	4,26 [1,86; 9,75]; <0,001	Größerer Schaden
PT Mundtrockenheit	65,61 [9,19; 468,23]; <0,001	Größerer Schaden
PT Übelkeit	1,69 [1,17; 2,45]; 0,004	Größerer Schaden
PT Erbrechen	2,09 [1,17; 3,75]; 0,011	Größerer Schaden
PT Fatigue	1,39 [1,02; 1,92]; 0,039	Größerer Schaden
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	0,29 [0,12; 0,71]; 0,004	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Harnwegsinfektionen	6,43 [1,56; 26,46]; 0,003	Größerer Schaden
PT Hyponatriämie	0,44 [0,19; 1,00]; 0,044	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,73 [0,54; 1,00]; 0,048	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	^(177Lu) Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
PT Rückenmarkskompression	0,11 [0,04; 0,30]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Akute Nierenschädigung	0,41 [0,17; 0,96]; 0,035	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT		
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	1,86 [1,06; 3,24]; 0,027	Größerer Schaden
PT Lymphopenien	10,10 [1,38; 73,73]; 0,005	Größerer Schaden
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,35 [0,19; 0,64]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Rückenmarkskompression	0,11 [0,04; 0,30]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE nach SOC/PT		
SOC Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen	0,29 [0,10; 0,79]; 0,011	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,33 [0,18; 0,61]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Rückenmarkskompression	0,09 [0,03; 0,27]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
a: Prädefiniertes Responsekriterium b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage c: Ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patienten-relevante Ereignisse enthalten sein können d: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied. ¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; AESI: UE von besonderem Interesse; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FWB: Funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PCS: Prostatakarzinom-Subskala; PT: Preferred Term; PWB: Physisches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SFWB: Soziales/Familiäres		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	(^{177}Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Wohlbefinden; SOC: System Organ Class; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

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

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

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

Das Prostatakarzinom ist die häufigste bösartige Krebserkrankung bei Männern und mit jährlich mehr als 15.000 Sterbefällen die zweithäufigste krebsassoziierte Todesursache bei Männern in Deutschland. Das finale Stadium, das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) hat dabei mit 56 % die höchste jährliche Sterblichkeit innerhalb des Prostatakarzinoms. Die mediane Überlebensdauer liegt bei mCRPC-Patienten zwischen 1 bis 2 Jahren.

Patienten mit mCRPC leiden an den für das Prostatakarzinom typischen Symptomen, die sowohl durch die Erkrankung als auch durch die Begleiterscheinungen der entsprechenden stadienabhängigen Therapien verursacht werden. Mehrheitlich leiden Patienten an Miktionsstörungen (z. B. erschwerte oder schmerzhaftes Miktionsverhalten, Veränderung von Volumen und Frequenz, Inkontinenz), an sexueller Dysfunktion und hormonellen Symptomen (z. B. Impotenz, Gewichtszunahme, Haarausfall), an Fatigue sowie an Schmerzen und Steifheit, was in der Summe zu entsprechenden emotionalen Beeinträchtigungen führt (Depression, Frustration, Angst). Zusätzlich beeinträchtigen die für das fortgeschrittene Alter dieser Patientengruppe typischen Komorbiditäten die Lebensqualität von mCRPC-Patienten.

Mit fortschreitender Metastasierung erhöht sich vor allem die Schmerzsymptomatik. Besonders ausgeprägt ist dies bei den häufig auftretenden Knochenmetastasen, die aufgrund der daraus resultierenden skelettalen Ereignisse zu einer signifikant höheren Belastung und einer Verschlechterung der Lebensqualität führen (Kompression der Wirbelsäule, Knochenbrüche, notwendige Operationen oder Strahlentherapie).

Gegenwärtig werden mCRPC-Patienten, wenn sie eine Drittlinientherapie benötigen, mit Erst- und Zweitlinientherapien behandelt, auf die sie jedoch nur noch in einem geringen Maß ansprechen. Mit jeder abgeschlossenen Therapielinie sinkt die biochemische Ansprechrate (Reduktion des PSA-Niveaus um ≥ 50 %) sowie das mediane Gesamtüberleben. Nach mehreren Behandlungslinien sind alle lebensverlängernden Behandlungsmöglichkeiten erschöpft, sodass als verbleibende Option nur noch die Palliativmedizin bleibt.

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)

Eine neue mCRPC-Therapie sollte folgenden Anforderungen gerecht werden:

- Für Taxan- und ARPI-vorbehandelte mCRPC-Patienten sollte diese Therapie eine zusätzliche und lebensverlängernde Option darstellen.
- Ihr Wirkmechanismus sollte sich grundlegend von dem verfügbarer Therapien unterscheiden, um therapeutische Kreuzresistenzen zu vermeiden.
- Eine neue Therapie sollte die Möglichkeit bieten, das Therapieansprechen möglichst sicher zu prognostizieren bzw. zu überwachen. So könnten frustrane Therapieversuche vermieden und den Patienten unnötige Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen und Krankenhausaufenthalte erspart werden.
- Die neue Therapie sollte eine für die Patientenkohorte günstige Verträglichkeit aufweisen.
- Eine neue Therapie muss auf Basis einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie, eines GMP-konformen Herstellungs- und Lieferprozesses sowie durch eine in der EMA-Zulassung definierten Anwendungspraxis, sowohl den Patienten als auch den Ärzten ein qualitätsgeprüftes, standardisiertes und GMP-konform hergestelltes Fertigarzneimittel zur Verfügung stellen.

Eine Behandlungsoption, die einen gezielt-zytotoxischen Effekt ausschließlich auf die kanzerogenen Zellen der Prostata bzw. prostatiche Metastasen ausübt und aufgrund einer hohen Plasma-Clearance ein geringeres Risiko für unspezifisch-zytotoxische Effekte besitzt, könnte daher den Bedarf für eine zusätzliche, lebensverlängernde und zugleich verträgliche Therapieoption für das mCRPC decken.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie VISION (siehe Modul 4) zeigen, dass die Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan den oben beschriebenen therapeutischen Bedarf decken kann, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, Vorteile bei morbiditätsbezogenen Endpunkten (Ansprechen; symptomatische skelettbezogene Ereignisse; Schmerzen, Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem insgesamt günstigen Verträglichkeitsprofil erzielt werden konnten. Damit liegt nun erstmalig Evidenz aus einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie vor, die es erlaubt, Patienten zukünftig mit dem qualitätsgeprüften, standardisierten und GMP-konform hergestellten Fertigarzneimittel (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Pluvicto®) zu behandeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	1.536 - 2.424
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AR: Androgenrezeptor; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: 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	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	erheblich	1.536 - 2.424
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AR: Androgenrezeptor; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen				

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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	27.464,08 € - 200.915,50 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AR: Androgenrezeptor; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	Patienten-individuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von • Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, • Enzalutamid, • Cabazitaxel, • Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation) • BSC	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	• Auswahl von Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib: 13.116,55 € - 63.039,85 € • BSC: patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AR: Androgenrezeptor; BSC: Best supportive care; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen				

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)

Der Fachinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan sind folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu entnehmen:

Pluvicto darf nur in dazu bestimmten klinischen Bereichen von Personen verabreicht werden, die zur Handhabung von radioaktiven Arzneimitteln berechtigt sind (siehe Abschnitt 6.6), sowie nach Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt.

Radioaktive Arzneimittel, einschließlich Pluvicto, müssen von bzw. unter der Kontrolle von medizinischen Fachpersonen verwendet werden, die durch eine spezielle Ausbildung und Erfahrung in der sicheren Anwendung und Handhabung von radioaktiven Arzneimitteln qualifiziert sind. Ihre Erfahrung und Ausbildung müssen von der staatlichen Behörde, die für die Erteilung von Genehmigungen für die Verwendung von radioaktiven Arzneimitteln zuständig ist, genehmigt worden sein.

Die Identifikation von Patienten für die Behandlung sollte mittels PSMA-Bildgebung erfolgen.

Das empfohlene Behandlungsschema von Pluvicto beträgt 7 400 MBq intravenös alle 6 Wochen (± 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen, es sei denn, eine Tumorprogression oder inakzeptable Toxizität tritt auf.

Die medikamentöse Kastration mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Analogon sollte während der Behandlung bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, aufrechterhalten werden.

Vor und während der Behandlung mit Pluvicto müssen Labortests durchgeführt werden. Details hierzu und zu Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Ebenfalls in der Fachinformation enthalten sind u.a. Hinweise zum Umgang mit besonderen Patientengruppen, Angaben zu Gegenanzeigen sowie zur Verabreichung und Beseitigung des radioaktiven Arzneimittels.