

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Gozetotid (Erstmalige Dossierpflicht: Detektion des PSMA-
positiven Prostatakarzinoms (mCRPC), PSMA-abzielende
Therapie)

Vom 16. Januar 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Gozetotid (Locametz) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	16
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	18
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	18
2.4	Therapiekosten	19
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	28
3.	Bürokratiekostenermittlung	32
4.	Verfahrensablauf	32

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Diagnostikum Locametz mit dem Wirkstoff Gozetotid wurde am 19. Dezember 2022 für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen durch Positronenemissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) in den folgenden klinischen Situationen: Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor der initialen kurativen Therapie, Verdacht auf ein PCa-Rezidiv bei Patienten mit steigendem Spiegel des prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum nach einer initialen kurativen Therapie und Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, zugelassen.

Mit einer Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. Oktober 2023 wurde Gozetotid im Rahmen einer Kostenpauschale für Sachkosten erstmals erstattungsfähig und unterfällt damit in analoger Anwendung der Regelung in 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nummer 4 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) dem Geltungsbereich des § 35a Absatz 1 SGB V. Entsprechend wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, ein Dossier einzureichen. Als maßgeblicher Zeitpunkt für die Einreichung eines Dossiers galt in analoger Anwendung der Regelung gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3 der Verfahrensordnung (VerfO) der 15. Juli 2024.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Gozetotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Gozetotid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Gozetotid (Locametz) gemäß Fachinformation

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Gozetotid ist nach Radiomarkierung mit Gallium-68 angezeigt für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen durch Positronenemissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) in den folgenden klinischen Situationen:

- Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor der initialen kurativen Therapie,
- Verdacht auf ein PCa-Rezidiv bei Patienten mit steigendem Spiegel des prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum nach einer initialen kurativen Therapie,
- Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.01.2025):

Gozetotid ist nach Radiomarkierung mit Gallium-68 angezeigt für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen durch Positronenemissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) in den folgenden klinischen Situationen:

- Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- a) Erwachsene mit einem progredienten, metastasierten, kastrations-resistenten Prostatakarzinom (mCRPC); Diagnostik; Identifizierung von Patienten mit einem Prostata-spezifisches-Membranantigen- (PSMA-)positiven, progredienten, metastasierten, kastrations-resistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Gozetotid nach Radiomarkierung mit Gallium-68 für eine Positronenmissionstomographie (PET) ggf. gefolgt von einer auf PSMA abzielenden Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs ist:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,
- Olaparib,
- Best-Supportive-Care,

unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse

im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Gozetotid gibt es bislang keine Arzneimittel, die für die Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, zugelassen sind.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet können grundsätzlich eine Computertomographie oder eine (Skelett)Szintigraphie als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen eingesetzt werden. Zur Identifizierung von PSMA-positiven Läsionen kommen diese Behandlungsoptionen nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Bei dem Diagnostikum Locametz mit dem Wirkstoff Gozetotid handelt es sich um das erste zugelassene Arzneimittel, das zur Identifizierung von Patienten mit einem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, eingesetzt werden kann.

Es gibt keine weiteren bzw. andere Diagnostika mit einer Zulassung zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist. Ein Vergleich mit einem anderen Diagnostikum bzw. anderen diagnostischen Test kommt daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Bei der Bewertung von diagnostischen Tests ist zu berücksichtigen, dass der gesundheitsbezogene Nutzen (oder Schaden) diagnostischer Verfahren im

Wesentlichen dadurch entsteht, dass sich therapeutische Verfahren an den Test anschließen. Die Diagnostik soll folglich der Therapiesteuerung dienen.

Diagnostische Interventionen sollten hinsichtlich Nutzen und Schaden in sehr ähnlicher Weise wie therapeutische Interventionen geprüft werden. Nutzenbewertungen zu diagnostischen Verfahren sollten in erster Linie auf der Grundlage von vergleichenden Interventionsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt werden. Je nach diagnostischer Intervention und medizinischem Kontext, d.h. der Fragestellung, kommen dabei verschiedene Studiendesigns in Betracht, wobei vor allem Strategiedesign, Interaktionsdesign und Anreicherungsdesign zu unterscheiden sind.

Hierauf basierend wurde für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie sowohl auf der Seite der Intervention als auch für den Vergleich als zentrale Eckpunkte der Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bestimmt.

Mit dem Wirkstoff Gozetotid sollen Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, identifiziert werden. Nach der Diagnostik mit Gozetotid folgt bei PSMA-positiven Patienten eine auf PSMA-abzielende Therapie, die somit bei PSMA-positiven Patienten die Therapie auf Seite der Intervention darstellt. Für Patienten, die aufgrund eines negativen Testergebnisses keine auf PSMA abzielende Therapie infrage kommt, ergibt sich keine Veränderung im Hinblick auf die nachfolgende Therapie. Diese entspricht somit der bisherigen Standardtherapie für PSMA-negative Patienten bzw. der bisherigen, vom PSMA-Status unabhängigen Standardtherapie

Diesbezüglich ist nach heutigem Stand zur Behandlung des PSMA-positiven mCRPC einzig der Wirkstoff (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit Androgen-deprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs zugelassen. Die AkdÄ in ihrer schriftlichen Äußerung empfiehlt (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan für Patienten mit einem mCRPC. Zudem wurde in der dazugehörigen Nutzenbewertung für eine Teilpopulation ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 06.07.2023). Laut der Zulassung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan ist die PSMA-Testung eine Voraussetzung, bevor die Therapie mit dem Wirkstoff eingeleitet werden kann. Somit wird für die Fragestellung der Nutzenbewertung für die Seite der Intervention in Bezug auf PSMA-positive Patienten festgestellt, dass Gozetotid nach Radiomarkierung mit Gallium-68 für eine Positronenemissionstomographie (PET) gefolgt von einer auf PSMA abzielenden Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR) Signalwegs betrachtet werden soll.

Für die Vergleichstherapie wird die Standardtherapie unabhängig vom PSMA-Status bestimmt. Diesbezüglich wird nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse eine patientenindividuelle Therapie unter der Auswahl von Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus bestimmt.

Dies wird wie folgt begründet: In den nationalen und internationalen Leitlinien umfassen die Therapieempfehlungen für Erwachsene mit einem progredienten mCRPC eine Behandlung mit den Wirkstoffen Abirateronacetat, Cabazitaxel, Enzalutamid und Olaparib sowie darüber hinaus Radium-223-dichlorid und (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan. Für die vorliegend zu bestimmende zweckmäßige Vergleichstherapie scheidet (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan als Vergleichstherapie aus.

Aus den Leitlinien lassen sich keine eindeutigen Empfehlungen für eine bevorzugte Sequenztherapie nach vorangegangenen Behandlungen mit einem Androgenrezeptor-Antagonisten und einer Taxan-Chemotherapie ableiten, weshalb kein einheitlicher Behandlungsstandard benannt werden kann. Patienten, die bereits eine neue hormonelle Substanz (NHA) (Abirateron oder Enzalutamid) erhalten haben, kann in der weiteren Linie eine Sequenztherapie unter Berücksichtigung des bisher nicht verabreichten Wirkstoffes angeboten werden. Entsprechend der Leitlinien kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung (ARDT) nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine erneute Chemotherapie. Deswegen ist zu beachten, mit welcher neuen hormonellen Substanz die Patienten zuvor bereits behandelt worden sind. Ferner empfehlen die Leitlinien, dass Patienten mit einem Progress unter einer neuen hormonellen Substanz ein Wechsel des Therapieprinzips angeboten werden sollte. Hierbei sind insbesondere die Wirkstoffe Cabazitaxel oder Olaparib zu berücksichtigen. Diesbezüglich wird für Patienten, die eine BRCA 1/2 Mutation aufweisen, eine Therapie mit Olaparib empfohlen.

Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind auch Patienten umfasst, die insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands bzw. relevanter Komorbiditäten nicht für eine weitere NHA und/oder Taxan-haltige Therapie in Frage kommen oder für die regelhaft keine antineoplastischen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen. Somit stellt eine Best-Supportive-Care im Rahmen der patientenindividuellen Therapie eine weitere regelhafte Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die Wirkstoffe Abirateronacetat, Cabazitaxel, Enzalutamid, Olaparib und Radium-223-dichlorid bewertet. Hierbei sind die teils unterschiedlichen Anwendungsgebiete zu berücksichtigen, die verschiedene Therapiesituationen sowie teils bestimmte Merkmale adressieren. Für Cabazitaxel wurde gegenüber Best-Supportive-Care ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 29.03.2012). In den jeweiligen Nutzenbewertungen konnte sowohl für Abirateronacetat (Beschluss vom 29.03.2012) als auch für Enzalutamid (Beschluss vom 20.02.2014) jeweils gegenüber Best-Supportive-Care ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Für Olaparib wurde mit Beschluss vom 03.06.2021 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel festgestellt.

In den jeweiligen Nutzenbewertungen zu Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat (Beschluss vom 06.07.2023) und Niraparib/Abirateronacetat (Beschluss vom 02.05.2024) konnte für die Gruppe der Erwachsenen mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist und die bereits eine vorherige Therapie des mCRPC erhalten haben, kein Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie festgestellt werden, da keine Daten vorlagen. Diese beiden Wirkstoffkombinationen werden nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Bei Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffkombination wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 05.01.2024). In der Nutzenbewertung (Beschluss vom 15.08.2024) wurde für Erwachsene ohne HRR-Defizienz ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen und für Erwachsene mit HRR-Defizienz kein

Zusatznutzen gegenüber Enzalutamid festgestellt. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Radium-223-dichlorid konnte gegenüber einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel bzw. gegenüber Best-Supportive-Care kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 17.10.2019). Zudem ist Radium-223-dichlorid spezifisch bei symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angezeigt. In der Gesamtschau wird Radium-223-dichlorid nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Auf dieser Grundlage wird eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib und Best-Supportive-Care; unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbidität, des Allgemeinzustands sowie des BRCA-1/2 Mutationsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).

Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle Androgen-deprivation (ADT) fortgeführt wird. Unter konventioneller Androgendeprivation wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu. Eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie wird vorausgesetzt (z.B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Gozetotid wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit einem progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC); Diagnostik; Identifizierung von Patienten mit einem Prostata-spezifisches-Membranantigen- (PSMA-)positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist
 - a1) Erwachsene, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a2) Erwachsene, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Das Arzneimittel Locametz mit dem Wirkstoff Gozetotid ist nach Radiomarkierung mit Gallium-68 für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA-) positiven Läsionen durch Positronenemissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, zugelassen. Es handelt sich somit um ein Arzneimittel, das als Diagnostikum angewendet wird.

Entsprechend der Rechtsgrundlage nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der G-BA den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Der Wirkstoff Gozetotid ist ein Arzneimittel im Sinne des § 2 Absatz 1 Arzneimittelgesetz mit einem neuen Wirkstoff im Sinne des 5. Kapitel § 2 Absatz 1 VerfO und unterfällt somit grundsätzlich dem Geltungsbereich der Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 1 SGB V. Dementsprechend sind die nach § 35a SGB V in der AM-NutzenV und der Verfahrensordnung des G-BA ausdifferenzierten Vorgaben für die Nutzenbewertung anzuwenden.

Bei Gozetotid handelt es sich um das erste zugelassene Arzneimittel, das zur Identifizierung von Patienten mit einem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, eingesetzt werden kann. Es gibt kein weiteres Diagnostikum mit einer Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Ein Vergleich mit einem anderen Diagnostikum kommt für die Nutzenbewertung nicht in Betracht.

Je nach diagnostischer Intervention und medizinischem Kontext, d.h. der Fragestellung, kommen verschiedene RCT-Studiendesigns für die Bewertung von Diagnostika in Betracht, wobei vor allem Strategiedesign, Interaktionsdesign und Anreicherungsdesign zu unterscheiden sind. Vorliegend ist das Ziel der Diagnostik die Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist. Bewertet wurde daher der Zusatznutzen des Diagnostikums Gozetotid für die Detektion von Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen durch Positronenemissionstomografie (PET). Aufgrund der expliziten inhaltlichen Verknüpfung des Einsatzes des Wirkstoffs Gozetotid im Rahmen der Durchführung eines PSMA-PET zur spezifischen Indikationsstellung einer Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan ergab sich für das vorliegende Verfahren eine Besonderheit in der Fragestellung.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie VISION vor, die dem Anreicherungsdesign folgt. Bei diesem Design erfolgt auf der Basis des zu prüfenden Diagnostikums bzw. diagnostischen Tests eine Randomisierung lediglich eines Teils der Patienten (in diesem Fall der Patienten mit PSMA-positiven Läsionen) auf den Interventions- oder Vergleichsarm. Die Anwendung des Anreicherungsdesigns zur Beantwortung der konkret vorliegenden Fragestellung wurde durch das IQWiG unter Berücksichtigung des oben beschriebenen medizinischen Kontextes als sachgerecht bewertet. Dabei wird die Annahme zugrunde gelegt, dass PSMA-negative Patienten nicht von einer auf PSMA-abzielenden Therapie profitieren.

In der mündlichen Anhörung im vorliegenden Verfahren wurde seitens der klinischen Stellungnehmer bestätigt, dass PSMA-negative Patienten nicht für Studiendesigns mit einer

PSMA-gerichteten Therapie vorgesehen werden sollten. Jedoch liegen konkret für PSMA-negative Patienten keine Daten vor, die diese Annahme evidenzbasiert stützen.

Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass Gozetotid nicht im relevanten Umfang direkte (Neben-)Wirkungen verursacht. Daher werden die Voraussetzungen für die Verwendung der Studie VISION zur Bewertung des Diagnostikums Gozetotid für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren insgesamt als erfüllt angesehen. Somit wird die Studie VISION für die Nutzenbewertung des Diagnostikums Gozetotid herangezogen.

Es ist jedoch hervorzuheben, dass basierend auf der Studie VISION ausschließlich der Effekt von Gozetotid in Verbindung mit der nachfolgenden Therapie bewertet werden kann. Zudem wurden in die Studie VISION nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die unter Anwendung der Diagnostik mit Gozetotid als PSMA-positiv klassifiziert wurden. Für PSMA-negative Patienten, bei denen in der klinischen Versorgungspraxis zum Ausschluss einer zielgerichteten Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat eine Diagnostik mit Gozetotid ebenfalls durchgeführt wird, liegen hingegen keine Daten vor.

Zur Studie VISION

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Gozetotid zur Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen bei Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie VISION vorgelegt.

Die Studie VISION ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie, in der nach der Diagnostik mit Gozetotid PSMA-positive Patienten mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat unter Fortführung der bestehenden Androgendeprivationstherapie (ADT) und patienten-individueller Therapie gegenüber der alleinigen Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividueller Therapie verglichen werden.

Die Studie wurde von Mai 2018 bis Dezember 2023 in 86 Studienzentren, insbesondere in Europa und Nordamerika, mit insgesamt 831 Patienten durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit progredientem mCRPC und einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 eingeschlossen. Die Patienten mussten bereits mit mindestens 1 Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor und 1 bis 2 taxanbasierten Chemotherapien behandelt worden sein.

In der Screening-Phase vor dem Studieneinschluss und der Randomisierung wurden 1 003 Patienten mit Gozetotid auf das Vorliegen von PSMA-positiven Läsionen untersucht. 172 (17,1 %) Patienten wurden nicht randomisiert, weil der Großteil von ihnen PSMA negativ war und somit die Einschlusskriterien bezüglich des PSMA-Status nicht erfüllte. 831 (82,9 %) Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in den Interventionsarm (N = 551) oder in den Vergleichsarm (N = 280) randomisiert.

Patienten, die in der Vortherapie 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn für diese gemäß Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes eine weitere taxanbasierte Chemotherapie bspw. aufgrund von geriatrischer oder gesundheitsbezogener Gebrechlichkeit oder Intoleranz nicht infrage kam. Vor Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie überdies an der Studie teilnehmen, wenn sie die Behandlung mit einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie ablehnten.

Eine Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat erfolgte für bis zu 6 Zyklen entsprechend der Fachinformation. Eine bestehende ADT musste während der Studie

fortgeführt werden. Die patientenindividuelle Therapie wurde für jeden Patienten nach dem Ermessen der Ärztin oder des Arztes vor der Randomisierung festgelegt und konnte in beiden Behandlungsarmen während der Studie angepasst werden. Eine zytotoxische Chemotherapie (z. B. taxanbasierte Chemotherapien), systemische Therapien mit anderen Radioisotopen (z. B. Radium-223) und andere Prüfpräparate (z. B. Olaparib, welches bei Beginn der Studie VISION nicht für die Behandlung des mCRPC zugelassen war), waren in der Studie VISION nicht erlaubt. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten an einer bis zu 2-jährigen Langzeitnachbeobachtung bis zum Studienende teilnehmen.

Neben den primären Endpunkten radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS) und Gesamtüberleben wurden auch Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 1. Datenschnitt der Studie VISION vom 27.01.2021 herangezogen.

Herangezogene Auswertungspopulation

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer u.a. Daten vor, die auf der Gesamtpopulation, d.h. auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventions- und 280 Patienten im Vergleichsarm) basieren. Die Auswertungen für die Endpunkte der Nebenwirkungen beruhen auf den Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (529 Patienten im Interventionsarm vs. 205 Patienten im Vergleichsarm).

In der Studie VISION wurde im Vergleichsarm nach Studienbeginn eine erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen festgestellt. Im Vergleichsarm haben insgesamt 79 Patienten (28,2 %) und im Interventionsarm haben 18 Patienten (3,3 %) keine Studienmedikation erhalten. Der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, beträgt > 15 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsarmen. Daher werden die Auswertungen zur Gesamtpopulation mit Ausnahme der Auswertung zum Gesamtüberleben nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Im Gegensatz zu den anderen Endpunkten wurde das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Dabei gehen auch diejenigen Patienten in die Auswertung ein, die ihre Einwilligung zur Behandlung zwar zurückgezogen haben, aber einverstanden waren, an der Langzeitbeobachtung der Studie teilzunehmen.

Aufgrund der erhöhten Häufigkeit zurückzogener Einwilligungen hat der pharmazeutische Unternehmer das Studienprotokoll angepasst. Patienten, die in der Vorbehandlung 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, wurden nur noch in die Studie eingeschlossen, wenn die Prüffärztin oder der Prüfarzt eine fehlende Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie feststellte. Aus der Protokolländerung (Version 3.0, 01.04.2019; für alle Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) ergibt sich neben der Gesamtpopulation eine weitere Auswertungspopulation. In diese gehen alle Patienten ein, die ab dem 05.03.2019 unter Version 3.0 des Studienprotokolls randomisiert wurden. Für diese letztgenannten Patienten beträgt der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen 12,1 Prozentpunkte (16 [4,2 %] vs. 32 [16,3 %] Patienten) und ist damit geringer als in der Gesamtpopulation. Die Auswertungen für diese Teilpopulation sind für die Nutzenbewertung geeignet und werden herangezogen.

Es bleibt darüber hinaus jedoch anzumerken, dass sich die Therapielandschaft beim mCRPC seit Studienbeginn gewandelt hat. Es ist davon auszugehen, dass in die Studie VISION auch Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-Mutation eingeschlossen wurden. Für

diese Patienten wäre nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Monotherapie mit Olaparib die geeignete Therapieoption gewesen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zur Ableitung des Zusatznutzens für Teilpopulationen

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens vorgenommen. Es wurde in Patienten, für die Abirateron, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care und in Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, unterteilt.

In der Studie VISION war eine Behandlung mit den Wirkstoffen Cabazitaxel und Olaparib nicht erlaubt. Somit decken die in der Studie VISION eingesetzten Therapieoptionen nicht alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Demzufolge sind keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten möglich, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt.

Im Stellungnahmeverfahren zu der Nutzenbewertung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan bezeichneten die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Subgruppe der Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, als biologisch und klinisch distinkte Patientenpopulation verglichen mit Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron und BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Daher erachtet es der G-BA als sachgerecht, eine Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen: Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron und BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a1)) und Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a2)).

- a1) Erwachsene, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Mortalität

In der Studie VISION war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Es wurde als einziger Endpunkt bis zum Studienende erhoben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach einer PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Studie VISION war das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und der radiographischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der verblindeten, unabhängigen und zentralen

Bewertung gemäß den PCWG3-Kriterien oder dem Tod beliebiger Ursache. Unter (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie ist das rPFS in der Gesamtpopulation im Vergleich zu einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie statistisch signifikant verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes rPFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE)

Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung einem der folgenden Ereignisse:

- Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch
- Rückenmarkskompression
- Tumorbezogener orthopädischer Eingriff
- Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen

Es werden die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts, die auf denjenigen Patienten basieren, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus werden jeweils nur die Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen, die keine Todesfälle berücksichtigen.

Für die Einzelkomponenten *Rückenmarkskompression* und *Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen* zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach einer PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Für die Einzelkomponenten *neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch* und *tumorbezogener orthopädischer Eingriff* zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die vorliegende Bewertung wird das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt herangezogen, dass einen deutlichen Vorteil von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach einer PSMA-Diagnostik mit Gozetotid aufzeigt.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkte stärkster Schmerz wurde mit dem BPI-SF Item 3 und der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde mittels BPI-SF Item 9a-g erhoben. Der Gesundheitszustand mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erfasst.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für denjenigen Patienten vor, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden. Insbesondere aufgrund stark rückläufiger Anteile von

Patienten mit Erhebung im Studienverlauf und einem hohen differentiellen Anteil von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen, ist die Auswertung für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich hinsichtlich der Morbidität deutliche Vorteile für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach einer PSMA-Diagnostik mit Gozetotid im Vergleich zur ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem FACT-P erhoben.

Aufgrund des hohen differentiellen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen in der Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert) als auch in der Gesamtpopulation werden die Auswertungen zur Lebensqualität für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

In der Studie VISION erfolgte eine separate Erhebung von unerwünschten Ereignissen unter Gozetotid. In der Studie fehlte jedoch eine Vergleichsgruppe ohne PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass relevante direkte Nebenwirkungen von Gozetotid vorliegen, welche die Ergebnisse der Studie VISION zum Vergleich von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie infrage stellen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Im Kontrollarm traten bei 86 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf und im Interventionsarm wurde bei 99 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis beobachtet.

Schwerwiegende UE (SUE),

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach einer PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UEs

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von (¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid bezüglich der Myelosuppression (schwere UEs), Mundtrockenheit (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) sowie Harnwegsinfektion (UEs).

Es ergaben sich für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des spezifischen UE akutes Nierenversagen (SUEs).

In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil bei den SUEs und im Detail bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Gozetotid, das nach Radiomarkierung mit Gallium-68 angezeigt ist für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen durch Positronenemissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie VISION vor. In der Studie VISION wurde (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen. Basierend auf der Studie VISION kann ausschließlich der Effekt von Gozetotid in Verbindung mit der nachfolgenden Therapie bewertet werden.

Für die Bewertung werden die Gesamtpopulation und eine Teilpopulation, bestehend aus Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, herangezogen.

Für das Gesamtüberleben liegt sowohl in der Gesamtpopulation als auch der Teilpopulation ein deutlicher Vorteil zugunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach einer PSMA-Diagnostik mit Gozetotid vor.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den kombinierten Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten der Teilpopulation für die Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach einer PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Für die Endpunkte Schmerz (BPI-SF) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, beurteilt mit dem FACT-P, liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach einer PSMA-Diagnostik mit Gozetotid gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der Teilpopulation insgesamt ein Vorteil aufgrund der Vermeidung von SUEs feststellen. Im Detail zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile.

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität. Es liegen keine geeigneten Daten für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ebenfalls insgesamt ein Vorteil festzustellen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Erwachsene mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für Gozetotid (ggf. gefolgt von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-

tetraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studie VISION für die relevante Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential der Studie VISION wurde als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Bei dem kombinierten Morbiditätsendpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse wird das Verzerrungspotential unter Berücksichtigung von Unsicherheiten hinsichtlich der Nachbeobachtung von Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird insbesondere aufgrund großer Unterschiede nicht bei der Auswertung berücksichtigter Patienten zwischen den Behandlungsarmen als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kommt das offene Studiendesign und die daraus resultierende fehlende Verblindung in der Einschätzung des Verzerrungspotentials hinzu.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

a2) Erwachsene für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

In der Studie VISION wurden nach der Diagnostik mit Gozetotid PSMA-positive Patienten mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen. Basierend auf der Studie VISION kann ausschließlich der Effekt von Gozetotid in Verbindung mit der nachfolgenden Therapie bewertet werden.

Die vorliegenden Daten erlauben keine Aussagen zum Zusatznutzen für Erwachsene, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, da weder Cabazitaxel noch Olaparib im Rahmen der patientenindividuellen Therapie eingesetzt wurden. Ein Zusatznutzen von Gozetotid (ggf. gefolgt von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie) ist für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Locametz mit dem Wirkstoff Gozetotid.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Gozetotid ist nach Radiomarkierung mit Gallium-68 angezeigt für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA-) positiven Läsionen durch Positronenemissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit

Prostatakrebs (PCa); zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist.

Aufgrund der expliziten inhaltlichen Verknüpfung des Einsatzes von Gozetotid im Rahmen der Durchführung eines PSMA-PET zur Indikationsstellung einer Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan ergab sich für das vorliegende Verfahren eine Besonderheit in der Fragestellung.

Der G-BA erachtet es auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als sachgerecht, folgende Patientengruppen entsprechend ihrer patientenindividuellen Eignung für folgende Therapieoptionen zu bilden:

- a) Erwachsene mit einem progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC); Diagnostik; Identifizierung von Patienten mit einem Prostata-spezifisches-Membranantigen- (PSMA-)positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist
 - a1) Erwachsene für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt
 - a2) Erwachsene, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron in Kombination mit Predniso(lo)n, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib und Best-Supportive-Care (BSC) unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbidität, des Allgemeinzustandes und des BRCA1/2-Mutationsstatus.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie VISION vor. In dieser randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie wurden PSMA-positive Patienten mit vorbehandeltem mCRPC nach einer PSMA-Diagnostik mit Gozetotid in den Behandlungs- [(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan unter Fortführung der bestehenden Androgendepressionstherapie (ADT) und patientenindividuelle Therapie] sowie den Kontrollarm [alleinige Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividuellen Therapie] randomisiert. Basierend auf der Studie VISION kann ausschließlich der Effekt von Gozetotid in Verbindung mit der nachfolgenden Therapie bewertet werden.

Für PSMA-negative Patienten, bei denen zum Ausschluss einer Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan eine Diagnostik mit Gozetotid ebenfalls durchgeführt wird, liegen keine Daten vor.

Die Daten der Gesamtpopulation wurden mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben, aufgrund der erhöhten Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen, nicht herangezogen. Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wurde eine Teilpopulation von Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, berücksichtigt.

Zu a1)

In den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zeigen sich deutliche Vorteile zugunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie nach einer PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein Vorteil.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Gozetotid (ggf. gefolgt von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie).

Zu a2)

Für die Teilpopulation der Erwachsenen mit PSMA-positivem mCRPC nach vorheriger Behandlung mit ARDT und einer taxanhaltigen Chemotherapie, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können anhand der Studie VISION keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden, da weder Cabazitaxel noch Olaparib im Rahmen der patientenindividuellen Therapie eingesetzt wurde.

Ein Zusatznutzen von Gozetotid (ggf. gefolgt von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie) ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der pharmazeutische Unternehmer stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der GKV auf den Beschluss des G-BA zu (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan aus dem Jahr 2023. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass der Anteil der PSMA-positiven Läsionen ca. 80,2 % bis 87 % beträgt und nimmt dies als Basis zur Berechnung der Gesamtpopulation. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zusätzlich die Patienten mit einem PSMA-negativen mCRPC zu berücksichtigen, ist nachvollziehbar.

Aufgrund der Besonderheit der konkret vorliegenden Fragestellung wurde in der Nutzenbewertung der Effekt von Gozetotid in Verbindung mit der nachfolgenden Therapie betrachtet. Da die nachfolgende Therapie sich zwischen test-positiven und test-negativen Patienten unterscheidet, wird zusätzlich der Anteil der test-positiven und test-negativen Patienten ausgewiesen.

Insgesamt sind diese Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet. So liegt eine nicht vollständig nachvollziehbare Darstellung der spezifischen Aufgreifzeiträume von Arzneimittelverordnungen für die Schätzung der Patientenzahlen im Jahr 2020 vor. Ferner bestehen Unsicherheiten, da eine nicht nachvollziehbare Hochrechnung von Anteilswerten auf die männlichen GKV-Versicherten vorliegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Locometz (Wirkstoff: Gozetotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/locametz-epar-product-information_de.pdf

Das Arzneimittel sollte nur von geschulten medizinischen Fachkräften mit technischer Kompetenz in der Verwendung und Handhabung nuklearmedizinischer Diagnostika und nur in einer speziellen nuklearmedizinischen Einrichtung verabreicht werden.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen.

2.4 Therapiekosten

Da Gozetotid nach dem Anwendungsgebiet des Beschlusses zu Beginn der diagnostischen therapeutisch Kette (ex ante) auch für die Patienten zugelassen ist, die sich erst nachträglich als test-negativ erweisen, gehören diese auch in das bewertete Anwendungsgebiet. Es handelt sich um Patienten mit Prostatakarzinom, bei denen Gozetotid zur Detektion potentieller PSMA-Läsionen, angewendet werden kann. Auf der Kostenebene ist allerdings bei Annahme einer diagnostisch-therapeutischen Kette nicht die ex ante-Perspektive, sondern eine ex-post-Betrachtung der tatsächlich an die Diagnostik anschließenden Therapie erforderlich. Im Rahmen der Therapiekosten der test-negativen Patienten kann (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan nicht angeführt werden, da dieses aufgrund der Beschränkung der Zulassung auf die Behandlung test-positiver Patienten, nicht zum Einsatz kommen kann. Da Maßstab für die Bemessung der Therapiekosten nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 5 SGB V die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung sind, müssen aus der ex-post-Perspektive somit nicht nur die Kosten der Therapie der testpositiven mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan, sondern auch die Kosten der Therapie der testnegativen Patienten mit einer Androgen-deprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs dargestellt werden.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2024) und dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Gozetotid wird die Gebührenordnungsposition (GOP) aus dem EBM herangezogen.

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

Die Anwendung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan ist auf maximal 6 Gaben/Dosen begrenzt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Männer aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,79 m, durchschnittliches Körpergewicht: 85,8 kg). Daraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 2,05 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen / Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gozetotid gefolgt von (¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs				
Gozetotid				
Gozetotid	Einmalgabe	1	1	1
⁽¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan				
⁽¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan ³	1 x alle 6 Wochen	6,0	1	6,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Enzalutamid				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, männlich, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

³ (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan wird laut Fachinformation bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen gegeben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen / Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Gozetotid gefolgt von Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs				
Gozetotid				
Gozetotid	Einmalgabe	1	1	1
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Enzalutamid				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen / Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga				
Cabazitaxel	kontinuierlich, 1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Prednison oder Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Enzalutamid + GnRH-Analoga				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen / Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
GnRH-Analoga				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care ⁴	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Gozetotid gefolgt von (¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs					
Gozetotid					
Gozetotid	1,8 – 2,2 MBq/kg KG = 154,4 – 188,8 MBq	154,4 MBq – 188,8 MBq	1 x 25 µg Kit (≙ max. 1 369 MBq)	1	1 x 25 µg Kit (≙ max. 1 369 MBq)

⁴ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
(¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan					
(¹⁷⁷ Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan	7 400 MBq	7 400 MBq	1 x 7 400 MBq	6	6 x 7 400 MBq
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Enzalutamid					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1 460 x 40 mg
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon					
Abirateronacetat	1 000 mg	1 000 mg	4 x 250 mg	365,0	1 460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Gozetotid gefolgt von Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs					
Gozetotid	1,8 – 2,2 MBq/kg KG = 154,4 – 188,8 MBq	154,4 MBq – 188,8 MBq	1 x 25 µg Kit (≙ max. 1 369 MBq)	1	1 x 25 µg Kit (≙ max. 1 369 MBq)
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Enzalutamid					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1 460 x 40 mg
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon					
Abirateronacetat	1 000 mg	1 000 mg	4 x 250 mg	365,0	1 460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Abirateronacetat	1 000 mg	1 000 mg	4 x 250 mg	365,0	1 460 x 250 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon + GnRH-Analoga					
Cabazitaxel	25 mg/m ² KOF = 51,3 mg	51,3 mg	1 x 60 mg	17,4	17,4 x 60 mg
Prednison oder Prednisolon	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + GnRH-Analoga					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1 460 x 40 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Olaparib als Monotherapie + GnRH-Analoga					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
GnRH-Analoga					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4 x 9,45 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12 x 80 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2 x 22,5 mg
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care ⁴	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Gozetotid wird die GOP 40585 entsprechend des EBM herangezogen. Diese beinhaltet eine Kostenpauschale für die Sachkosten im Zusammenhang mit der Durchführung einer PSMA-Positronenemissionstomographie (PET) des Körperstammes mit technischer Bildfusion einer diagnostischen Computertomographie (CT) zur Indikationsstellung einer Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan (Leistungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 34720 und 34721) bei Verwendung eines Ga-68-PSMA-Liganden. In der Kostenpauschale 40585 sind alle Kosten, einschließlich der Transportkosten, enthalten.

Zu bewertendes Arzneimittel				
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patient/ Jahr
Gozetotid	GOP: 40585	1	1 100,00 €	1 100,00 €

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Zu bewertendes Arzneimittel				
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Klinik-EK)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan 7400 MBq	1 IIL	15 420,00 €	2 929,80 €	18 349,80 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abirateronacetat 250 mg	120 TAB	137,75 €	2,00 €	16,00 €	119,75 €
Prednison 10 mg ⁵	100 TAB	21,23 €	2,00 €	0,78 €	18,45 €
Prednisolon 10 mg ⁵	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 123,20 €	2,00 €	0,00 €	3 121,20 €
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 238,90 €	2,00 €	67,97 €	1 168,93 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,88 €	2,00 €	32,14 €	557,74 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	64,40 €	1 108,05 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 137,88 €	2,00 €	62,37 €	1 073,51 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat 250 mg	120 TAB	137,75 €	2,00 €	16,00 €	119,75 €
Prednison 10 mg ⁵	100 TAB	21,23 €	2,00 €	0,78 €	18,45 €
Prednisolon 10 mg ⁵	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €
Cabazitaxel 60 mg	1 IFK	1 149,19 €	2,00 €	54,00 €	1 093,19 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 123,20 €	2,00 €	0,00 €	3 121,20 €
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 238,90 €	2,00 €	67,97 €	1 168,93 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,88 €	2,00 €	32,14 €	557,74 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	64,40 €	1 108,05 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 137,88 €	2,00 €	62,37 €	1 073,51 €
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 763,36 €	2,00 €	268,74 €	4 492,62 €
Best-Supportive-Care ⁴	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; IIL = Injektions-/Infusionslösung; IMP = Implantat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der

⁵ Festbetrag

Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
PSMA-PET des Körperstammes zur Indikationsstellung einer Therapie mit ¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan	PSMA-PET ohne CT (GOP: 34720)	1	531,77 €	531,77 €
	PSMA-PET mit CT (GOP: 34721)	1	674,62 €	674,62 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer

Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen

Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit einem progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC); Diagnostik; Identifizierung von Patienten mit einem Prostata-spezifischen-Membranantigen- (PSMA-)positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 15. Juli 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Gozetotid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juli 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Gozetotid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. Oktober 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. November 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. November 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Dezember 2024 17. Dezember 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Januar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Januar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken