

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Gozetotid (Locametz[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
¹⁷⁷ Lu	Lutetium-177
⁶⁸ Ga	Gallium-68
µg	Mikrogramm
ADT	Androgendeprivationstherapie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
MBq	Megabecquerel
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mGy	Milligray
min	Minute
mSv	Millisievert
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Gozetotid
Handelsname:	Locametz®
ATC-Code:	V09IX14
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch	

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18163984	EU/1/22/1692/001	25 µg	1 Durchstechflasche
µg: Mikrogramm			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Prostata-spezifisches Membranantigen

Das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) ist ein transmembranöses Protein (100 – 120 Kilodalton), das konstitutiv in verschiedenen Geweben wie dem Prostata-Epithelium, dem Dünndarm, den Nierenkanälchen, den Tränen- und Speicheldrüsen und dem zentralen Nervensystem exprimiert wird [1]. Seine dreidimensionale Struktur ist seit 2005 bekannt [2]. PSMA vermittelt zwei enzymatische Reaktionen, nämlich die Hydrolyse des Neurotransmitters N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat und des essentiellen Vitamins Folat [3, 4]. Darüber hinaus ist PSMA ein internalisierender Rezeptor, wobei der natürliche Ligand noch unbekannt ist [5].

Entscheidend für seine Eignung als metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)-spezifische Zielstruktur ist die Tatsache, dass die PSMA-Expression der Prostatakarzinom (PCa)-Zellen im Vergleich zur physiologischen Expression in gesunden Geweben bis zu 1.000-fach erhöht ist [6]. Dies gilt bei fast allen Adenokarzinomen der Prostata sowohl für primäre Läsionen wie auch metastatische Läsionen in Knochen, Lymphknoten, Rektum und Lunge [1, 7]. Die Zunahme der PSMA-Expression korreliert offenbar mit der Progression des PCa und ist daher im Stadium des mCRPC besonders ausgeprägt [8].

Struktur und diagnostisches Prinzip von Gozetotid

Gozetotid ist ein *Small-Molecule*-PSMA-Ligand (PSMA-11) und wird nach Markierung mit dem Radioisotop Gallium-68 (⁶⁸GA) als Gallium-[⁶⁸Ga]-Gozetotid ([⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11) diagnostisch eingesetzt zur Detektion von PSMA-positiven Läsionen mittels Positronenemissionstomographie (PET).

Der Ligand PSMA-11 bindet an die Substraterkennungsdomäne des PSMA-Moleküls und wird anschließend schnell und in relevanten Mengen internalisiert, selbst in kleinen Metastasen PSMA-exprimierender Karzinome [9]. Der molekulare Bildgebungsansatz einer PSMA-gerichteten PET mittels Gallium-[⁶⁸Ga]-Gozetotid bietet dadurch eine hohe Sensitivität (85%), Spezifität (98%) und diagnostische Genauigkeit (92%) für die Lokalisation PSMA-exprimierender Tumore [10] und eignet sich zur Identifikation von Patienten, die für eine PSMA-gerichtete Radioligandentherapie beispielsweise mit (¹⁷⁷Lu)-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Lutetiumvipivotidtetraacetat infrage kommen [11, 12]. Die Radioligandentherapie mit (¹⁷⁷Lu)-Lutetiumvipivotidtetraacetat in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) und einer patientenindividuellen Therapie zeigt gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie deutliche Vorteile in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Morbidität sowie einen Vorteil hinsichtlich Nebenwirkungen. Der G-BA hat diese Vorteile bestätigt und den Zusatznutzen als beträchtlich eingestuft [13, 14]. Weil es die effektive Identifikation der für diese Therapie geeigneten Patienten und entsprechende Behandlungsentscheidungen ermöglicht, spielt Gallium-[⁶⁸Ga]-Gozetotid eine wichtige Rolle in der Verbesserung der Therapiesituation für Patienten mit einem mCRPC.

Als einziges zugelassenes Arzneimittel zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, ermöglicht das Locametz[®]-Multidosekit die bedarfsgerechte Herstellung eines PSMA-gerichteten PET-Tracers durch einfache Rekonstitution und Radiomarkierung ohne die Notwendigkeit einer nachträglichen Aufreinigung des radiomarkierten Produkts. Dies vereinfacht die PSMA-gerichtete Diagnostik in der Praxis und erhöht gleichzeitig die Anwendungssicherheit. Durch das Cold-Kit-Prinzip, also die Bereitstellung eines nicht radioaktiv-markierten Ausgangsprodukts, erhöht sich dabei die Flexibilität in der Anwendung. Gozetotid kann ungeöffnet bei Raumtemperatur (unter 25°C) bis zu einem Jahr gelagert werden und so am radiologischen Zentrum vorgehalten werden [11, 15].

Gallium-[⁶⁸Ga]-Gozetotid wird intravenös in einer Dosis von 1,8 bis 2,2 Megabecquerel (MBq) je Kilogramm Körpergewicht (Minimum 111 MBq; Maximum 259 MBq) verabreicht. In dieser Dosierung besitzt Gallium-[⁶⁸Ga]-Gozetotid keinerlei pharmakodynamische Aktivität [11]. Die effektive Strahlendosis beträgt 0,022 Millisievert (mSv)/MBq. Hieraus ergibt sich eine ungefähre effektive Strahlendosis von 5,70 mSv für eine verabreichte Aktivität von 259 MBq. Die höchste absorbierte Strahlendosis wurde in Nieren, Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Harnblasenwand und Leber gemessen. Die geschätzten absorbierten Strahlendosen in diesen Organen belaufen sich bei einer verabreichten Aktivität von 259 MBq auf 62,1 Milligray (mGy) (Nieren), 28,5 mGy (Tränendrüsen), 23,1 mGy (Speicheldrüsen), 14,8 mGy (Harnblasenwand) und 13,7 mGy (Leber) [11]. Auf Grundlage der biologischen und terminalen Halbwertszeit von Gallium-[⁶⁸Ga]-Gozetotid von 4,4 Stunden und der physikalischen Halbwertszeit von ⁶⁸Ga von 68 Minuten (min) beläuft sich die resultierende effektive Halbwertszeit von Gallium-[⁶⁸Ga]-Gozetotid auf 54 min [11].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.</p> <p>Locametz 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> [...] Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4). 	nein	09.12.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 entstammen der Fachinformation von Gozetotid [11].

Gemäß Aufforderungsschreiben des G-BA [16] unterliegt nur das in Tabelle 2-3 genannte Anwendungsgebiet dem Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.</p> <p>Locametz 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor der initialen kurativen Therapie, • Verdacht auf ein PCa-Rezidiv bei Patienten mit steigendem Spiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum nach einer initialen kurativen Therapie, • [...] 	09.12.2022

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-4 entstammen der Fachinformation von Gozetotid [11].

Gemäß Aufforderungsschreiben des G-BA [16] unterliegt nur das in Tabelle 2-3 genannte Anwendungsgebiet dem Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Der Wirkmechanismus von Gozetotid wurde auf Basis von Primärliteratur dargestellt (siehe Referenzliste). Fachliteratur wurde durch eine orientierende Literatursuche in PubMed identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Kiess AP, Banerjee SR, Mease RC, Rowe SP, Rao A, Foss CA et al. Prostate-specific membrane antigen as a target for cancer imaging and therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 59(3):241–68.
2. Davis MI, Bennett MJ, Thomas LM, Bjorkman PJ. Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(17):5981–6.
3. Foss CA, Mease RC, Cho SY, Kim HJ, Pomper MG. GCPII imaging and cancer. *Curr Med Chem* 2012; 19(9):1346–59.
4. Yao V, Berkman CE, Choi JK, O'Keefe DS, Bacich DJ. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *The Prostate* 2010; 70(3):305–16.
5. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, Xia Y, Kim S, Navarro V et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1998; 58(18):4055–60.
6. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004; 91(3):528–39.
7. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer* 1998; 82(11):2256–61.
8. Santoni M, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Cascinu S et al. Targeting prostate-specific membrane antigen for personalized therapies in prostate cancer: morphologic and molecular backgrounds and future promises. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014; 28(4):555–63.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Evans JD, Jethwa KR, Ost P, Williams S, Kwon ED, Lowe VJ et al. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. *Pract Radiat Oncol* 2018; 8(1):28–39.
10. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10231):1208–16.
11. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locametz[®] 25 Mikrogramm Kit. Stand: März 2024; 2024.
12. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2021; 385(12):1091–103.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom, in Kombination mit Androgendeprivationstherapie, PSMApositiv, metastasiert, kastrationsresistent, Progredienz nach Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie). Vom 6. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6071/2023-07-06_AM-RL-XII_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtraxetan_D-894_BAnz.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom, Kombination mit Androgendeprivationstherapie, PSMApositiv, metastasiert, kastrationsresistent, Progredienz nach Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie). Vom 6. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9844/2023-07-06_AM-RL-XII_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtraxetan_D-894_TrG.pdf, aufgerufen am 28.06.2024.
15. Satpati D. Recent Breakthrough in (68)Ga-Radiopharmaceuticals Cold Kits for Convenient PET Radiopharmacy. *Bioconj Chem* 2021; 32(3):430–47.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 08.04.2024; 2024.