

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Gozetotid (Locametz®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 12.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	15
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Inzidenz des PCs (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2019.....	26
Tabelle 3-2: Altersspezifische Inzidenz des PCs (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2019, Altersgruppen 0 - 85+	26
Tabelle 3-3: 1-, 5-, 10- und 25-Jahres-Prävalenzen des PCs (ICD-10 C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2019	29
Tabelle 3-4: Altersspezifische 1-, 5-, 10- und 25-Jahres-Prävalenzen des PCs (ICD-10 C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2019, Altersgruppen 0 - 75+	29
Tabelle 3-5: Mortalität des PCs (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2020 ..	32
Tabelle 3-6: Altersspezifische Mortalität des PCs (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2020, Altersgruppen 0 - 85+	32
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-17: Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Generator GalliaPharm von Eckert & Ziegler und dem Generator Galli Ad von IRE ELiT	83
Tabelle 3-18: Spezifikationen für die Gallium-(⁶⁸ Ga-)Gozetotid-Injektionslösung	85
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung	88
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathogenese des Prostatakarzinoms.....	19
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten für das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) in Deutschland ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision	23
Abbildung 3: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose (ICD-10 C61) in Deutschland, 2019-2020 DCO: Death Certificate Only; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; TNM: Tumor Nodes Metastasis UICC: Union Internationale Contre le Cancer Quelle: [1] ..	24
Abbildung 4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) im internationalen Vergleich ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision Quelle: [1]	24
Abbildung 5: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) (ICD-10 C61) in Deutschland, 2019-2020 ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision Quelle: [1].....	25
Abbildung 6: Vorgehensweise für die Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Generator GalliaPharm von Eckert & Ziegler.....	84
Abbildung 7: Vorgehensweise für die Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Generator Galli Ad von IRE ELiT	84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
¹⁷⁷ Lu	Lutetium-177
¹⁸ F	Fluor-18
⁶⁸ Ga	Gallium-68
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALBVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-VSG	Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
AR	Androgenrezeptor
ARDT	Androgenrezeptor-gerichtete Therapie
ARPI	Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor
BCR	Biochemisches Rezidiv
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
cm	Zentimeter
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	Computertomographie
DCO	Death Certificate Only
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRU	Digitale rektale Untersuchung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
ITLC	Dünnschichtchromatographie
kg	Kilogramm
l	Liter
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MBq	Megabecquerel
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mg	Milligramm
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
ml	Milliliter
mPC	Metastasiertes Prostatakarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
NAAD	Neuartige Wirkstoffe der Androgenachse
NCA	Zuständige nationale Behörde (National Competent Authority)
Ng	Nanogramm
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
nmol	Nanomol
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Post-Authorization Safety Study
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissionstomographie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSMA-11	Small-Molecule-PSMA-Ligand

Abkürzung	Bedeutung
PSUR	Periodic Safety Update Report
Rf	Retentionsfaktor
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SG	Silikagel
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor Nodes Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µm	Mikrometer

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Aufforderung des G-BA zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Einordnung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und Gozetotid

Am 9. Dezember 2022 wurde das Fertigarzneimittel Pluvicto[®] mit dem Wirkstoff Lutetium-177(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan durch die Europäische Kommission zugelassen [1]. Das Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V begann am 15. Januar 2023 und wurde am 9. Juli 2023 abgeschlossen, wobei für die Anwendung bei Erwachsenen mit einem prostata-spezifischen Membranantigen (PSMA)-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) nach vorheriger Behandlung mit Androgenrezeptor-gerichteter Therapie (ARDT) und einer taxanhaltigen Chemotherapie für eine Teilpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden konnte [2, 3].

Entsprechend der aktuellen Fachinformation zu (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [1] soll die Identifikation von zu behandelnden Patienten mittels PSMA-Bildgebung erfolgen. Zum Nachweis von PSMA-positiven Läsionen durch Positronen-Emissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) wurde am 9. Dezember 2022 das Produkt Locametz[®] (mit der Substanz Gozetotid) zugelassen [4]. In Folge der Nutzenbewertung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan erfolgte gemäß § 87 Abs. 5b Satz 5 SGB V eine Anpassung des Verzeichnisses zum Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in den Gebührenordnungspositionen (GOP) 34720 und 34721 [5] für den Einsatz von Gozetotid im Rahmen der Durchführung eines PSMA-PET, weil die Fachinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan vorsieht, dass zu seiner Anwendung die Leistungen nach 34720 oder 34721 zwingend erforderlich sind.

Mit Schreiben vom 29. Januar 2024 an die Novartis Pharma GmbH¹ hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) darüber informiert, dass für Novartis in naher Zukunft eine Verpflichtung zur Vorlage eines Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Arzneimittel Gozetotid bestehen wird [6]. Die Aufforderung zur Einreichung eines Dossiers wurde mit Datum 8. April 2024 zugestellt [7]. Begründet wird die Aufforderung damit, dass sich das Anwendungsgebiet von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan mit dem von Gozetotid überschneidet, und zwar für die Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist. Die Überschneidung ergibt sich daraus, dass nach Einsatz von Gozetotid eine Indikationsstellung für die Anwendung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan möglich ist. Der G-BA ist daher zu dem Schluss gekommen, dass nach Anpassung des Verzeichnisses zum EBM in den GOP 34720 und 34721 bei Einsatz von Gozetotid im Rahmen der Durchführung eines PSMA-PET – beschränkt auf die Indikationsstellung zur Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan –

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird „Novartis Pharma GmbH“ nachfolgend vereinheitlicht als „Novartis“ bezeichnet.

die Substanz Gozetotid regelhaft erstattungsfähig sei und deshalb dem Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliege.

Diagnostika, die gemäß § 87 Abs. 5b SGB V abrechnungsfähig wurden, unterliegen gegenwärtig nicht der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Novartis teilt die oben beschriebene Einschätzung des G-BA, dass Gozetotid ein der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegendes erstattungsfähiges Arzneimittel sei, nicht. Dies wird nachfolgend begründet:

Die durch GOP 40585 EBM gegebene Abrechnungsfähigkeit der Verwendung von Gozetotid ist eine direkte Folge von § 87 Abs. 5b Satz 5 SGB V, nach dem der EBM für ärztliche Leistungen zeitgleich mit dem Nutzenbewertungsbeschluss zu (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan anzupassen war, weil die Fachinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [1] vorsieht, dass zu seiner Anwendung die Leistungen nach 34720 oder 34721 zwingend erforderlich sind. Diese gesetzliche Regelung wurde 2017 durch das Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) eingeführt und soll sicherstellen, dass die im Rahmen der personalisierten Medizin teilweise zwingend zur Durchführung einer innovativen Therapie notwendigen diagnostischen Leistungen zeitgleich zum Nutzenbewertungsbeschluss in der Regelversorgung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verfügbar sind (BT-Drucks. 18/10208 [8], Seite 29).

Aus § 87 Abs. 5b Satz 5 SGB V lässt sich ableiten, dass der Gesetzgeber im Falle einer Aufnahme von Begleitdiagnostika in den EBM für diese keine Nutzenbewertung intendiert hat. Die diagnostische Güte (Sensitivität und Spezifität) wurde bislang vom G-BA als nicht patientenrelevant beurteilt. Aus Sicht der Novartis kann die Sicherheit regelhaft nicht vergleichend bewertet werden, da meist ein Vergleich der diagnostischen Güte gegenüber pathologischen Verfahren erfolgt, für die in Ermangelung einer in-vivo Anwendung keine Daten zu unerwünschten Ereignissen vorliegen.

Würde nun ein Arzneimittel als Teil der nach § 87 Abs. 5b SGB V zwingend zu vergütenden ärztlichen Leistungen einer regulären Nutzenbewertung mit anschließender Erstattungsbetragsverhandlung unterzogen, würde § 87 Abs. 5b Satz 5 SGB V unterlaufen, weil als Ergebnis der auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zwingend folgenden Erstattungsbetragsregulierung nach § 130b SGB V stets auch eine Marktrücknahme des Arzneimittels aufgrund des staatlich regulierten Preises sein kann. Ordnet der Gesetzgeber in § 87 Abs. 5b Satz 5 SGB V aber an, dass die Abrechnungsfähigkeit des zur Anwendung eines nutzenbewerteten Arzneimittels (hier: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan mit beträchtlichem Zusatznutzen [2, 3]) zwingend erforderliche Diagnostikum in den EBM aufzunehmen ist, kann diese gesetzgeberische Entscheidung nicht durch eine Nutzenbewertung des Diagnostikums wieder in Frage gestellt werden.

Somit ist Novartis der Auffassung, dass Gozetotid nicht ein der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegendes erstattungsfähiges Arzneimittel ist.

Als zulassungsrechtlicher und therapeutischer Solist ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie nicht bestimmbar

Ungeachtet der nicht geteilten Auffassung des G-BA, dass Gozetotid einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegt, kann aus Sicht von Novartis für Gozetotid² als zulassungsrechtlicher und therapeutischer Solist keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.

Eine (etwaige) Nutzenbewertung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid nach § 35a SGB V ohne Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher allein durch Bewertung des Nutzens durchzuführen. Dies wird nachfolgend begründet:

Unter der Prämisse, dass auch Diagnostika, die gemäß § 87 Abs. 5b SGB V in der Gesetzlichen Krankenversicherung abrechnungsfähig wurden, als „erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen“ im Sinne von § 35a Absatz 1 Satz 1 SGB V anzusehen sind, bewertet der G-BA den Zusatznutzen von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid. Eine solche Bewertung des Zusatznutzens erfolgt im Regelfall in Relation zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Bundessozialgericht hat in seinem Urteil vom 22.02.2023 (B 3 KR 14/21 R [9]) ausgeführt, dass ein solcher Nutzenvergleich nicht möglich ist, wenn es keine zweckmäßige Vergleichstherapie gibt, weil das betroffene Arzneimittel ein Solist ist. In Reaktion hierauf hat der Gesetzgeber mit dem Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) in § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V die Nutzenbewertungsaufgabe auf „alle“ erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen ausgedehnt, um auch insoweit eine Preisregulierung zu ermöglichen [10].

Aus dem Umstand, dass nunmehr alle erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegen, folgt jedoch nicht automatisch, dass im Rahmen dieser Nutzenbewertung stets ein Nutzenvergleich durchzuführen ist. Ein solcher setzt nämlich nach dem insoweit nach wie vor unveränderten Wortlaut des Gesetzes eine „zweckmäßige Vergleichstherapie“ voraus, also eine Therapie, die im zu bewertenden Anwendungsgebiet „zweckmäßig“ ist. Insoweit hat der ALBVVG-Gesetzgeber in Auseinandersetzung mit den Gründen des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023 (B 3 KR 14/21 R [9]) geregelt, in welchen Fällen er auch die zulassungsüberschreitende Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels oder eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet ansieht (§ 6 Abs. 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.d.F. ALBVVG). Der Gesetzgeber konkretisiert also die Anforderungen an die Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapie, sieht jedoch nicht vom Erfordernis der Zweckmäßigkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

² Gotezotid wird erst nach Radiomarkierung mit ⁶⁸Gallium (⁶⁸Ga) für die PET eingesetzt; daher wird es nachfolgend als Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid bezeichnet.

In dem nach Auffassung des G-BA in den Schreiben vom 29. Januar 2024 und 8. April 2024 der Nutzenbewertung unterliegenden Anwendungsgebiet von Gozetotid [6, 7] ist aus Sicht von Novartis Gozetotid ein zulassungsrechtlicher und therapeutischer Solist, zu dem es keine zweckmäßige Alternative gibt. Dies lässt sich wie folgt begründen:

- Es gibt kein anderes Arzneimittel, das für die „Radiomarkierung mit Gallium-68 [...] für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen durch Positronen-Emissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PC) [zur] „Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist“, zugelassen ist.
- Es gibt auch kein zugelassenes Arzneimittel für die Radiomarkierung mit ^{68}Ga , das in diesem Anwendungsgebiet zulassungsüberschreitend eingesetzt wird.
- Selbst wenn man unabhängig von der zum zugelassenen Anwendungsgebiet gehörenden Radiomarkierung mit ^{68}Ga breiter auf Arzneimittel zur Detektion von PSMA-positiven Läsionen durch PET bei Erwachsenen mit Prostatakrebs zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-PCa abstellen würde, gibt es hierfür keine zugelassenen Arzneimittel, die als zweckmäßig im Sinne der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sowie der Konkretisierung in § 6 Abs. 2 AM-NutzenV anzusehen sind. Tatsächlich gibt es nämlich für weitere Diagnostika in diesem Anwendungsgebiet keine Evidenz höherer Evidenzstufe, sodass sie trotz einer - bei Außerachtlassung von Gozetotid – bestehenden Versorgungslücke nicht im Sinne von § 6 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV (i.d.F. ALBVVG) „nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet Therapiestandard“ sind. Einen evidenzbasierten, zulassungsüberschreitenden Therapiestandard im Anwendungsgebiet gibt es nicht.
- Schließlich gibt es auch keine nichtmedikamentösen Therapien, bestmöglich unterstützende Therapien oder ein beobachtendes Abwarten im Sinne von § 6 Abs. 2 Satz 4 AM-NutzenV, die als zweckmäßige Vergleichstherapie zu einem Diagnostikum in Betracht kämen. Insoweit ist zu berücksichtigen, dass etwa ein beobachtendes Abwarten die durch die Anwendung des Diagnostikums Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid ermöglichte Behandlung mit (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [1] (mit vom G-BA attestiertem beträchtlichen Zusatznutzen [2, 3]) unmöglich machen und den gesetzgeberischen Auftrag in § 87 Abs. 5b SGB V zur Regelung der Abrechnungsfähigkeit von Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid leerlaufen lassen würde.

Mangels zweckmäßiger Vergleichstherapie ist folglich eine (etwaige) Nutzenbewertung von Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid nach § 35a SGB V ohne Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie allein durch Bewertung des Nutzens durchzuführen.

Beratung durch den G-BA

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (zVT) fand am 29.05.2024 unter der Vorgangsnummer 2024-B-067 statt [11].

Die zVT für das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet wurde vom G-BA wie folgt festgelegt [11]:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Gozetotid nach Radiomarkierung mit ⁶⁸Ga für eine Positronen-Emissionstomographie (PET) gefolgt von einer auf PSMA abzielenden Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)³ 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“.

Ungeachtet dessen, dass Gozetotid aus Sicht von Novartis – wie vorstehend ausgeführt - kein der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegendes erstattungsfähiges Arzneimittel ist und als zulassungsrechtlicher und therapeutischer Solist keine zVT bestimmt werden kann, legt Novartis vollständige Daten entsprechend der Dossievorgaben vor. Infolgedessen und im Sinne der sich aus der Festlegung der zVT ergebenden Fragestellung, erfolgen in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich aus Vollständigkeitsgründen entsprechende Angaben zu Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3) und zum Zusatznutzen von Gozetotid (siehe Modul 4).

Wichtig ist Novartis in diesem Zusammenhang zu betonen, dass Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens ausschließlich die Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid ist. Diese Klarstellung wurde ebenfalls in der G-BA-Beratung zu Gozetotid von der

³ Zur besseren Lesbarkeit werden die Begriffe „Androgenrezeptor-gerichtete Therapie (ARDT)“, Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI), „Neuartige Wirkstoffe der Androgenachse“ (NAAD) sowie Begriffe im Sinne von „neue hormonelle Substanz“ nachfolgend vereinheitlicht als „ARPI“ bezeichnet. Grundsätzlich zugelassen sind in Deutschland die ARPI Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid. Im mCRPC zugelassen sind Abirateron und Enzalutamid.

Geschäftsstelle des G-BA getroffen ("Die Geschäftsstelle stellt klar, dass es sich um ein eigenständiges Verfahren für den Wirkstoff Gozetotid handelt") [11]. Die Erwähnung des Wirkstoffes (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan als das auf die Diagnosestellung mit Gozetotid möglicherweise folgende Therapeutikum hat hierauf keinen Einfluss. Der Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan wurde bereits als beträchtlich bewertet [3].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 29.05.2024 unter der Vorgangsnummer 2024-B-067 statt [11]. Hierbei legte der G-BA die in Abschnitt 3.1.1 genannte zVT fest.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 basieren auf der vorläufigen Niederschrift zur G-BA Beratung, die vom G-BA bereitgestellt wurde. Die finale Niederschrift lag zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossier noch nicht vor.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Pluvicto[®]. Stand: März 2024; 2024.
2. 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.
3. 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.
4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locametz[®] 25 Mikrogramm Kit. Stand: März 2024; 2024.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf, aufgerufen am 09.06.2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 29.01.2024; 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 08.04.2024; 2024.
8. Deutscher Bundestag. Drucksache 18/10208. Gesetzentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG); 2016. Verfügbar unter: <https://dserver.bundestag.de/btd/18/102/1810208.pdf>, aufgerufen am 24.06.2024.
9. Bundessozialgericht. Urteil Regadenoson: BSG Az.: B 3 KR 14/21 R; 2023. Verfügbar unter:

https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Entscheidungen/2023/2023_02_22_B_03_KR_14_21_R.pdf;jsessionid=AA879A48AB9404A076BEE860A7DD3FF2.internet952?__blob=publicationFile&v=2., aufgerufen am 24.06.2024.

10. Deutscher Bundestag. Drucksache 20/6871. Gesetzentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz – ALBVVG); 2023. Verfügbar unter:
<https://dserver.bundestag.de/btd/20/068/2006871.pdf>, aufgerufen am 24.06.2024.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-067. Gozetotid zur Behandlung bei Erwachsenen mit Prostatakrebs. 25. Juni 2024; 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das PCa ist die häufigste bösartige Krebserkrankung bei Männern und mit jährlich mehr als 15.000 Sterbefällen die zweithäufigste krebsassoziierte Todesursache bei Männern in Deutschland [1]. Die altersstandardisierte Inzidenzrate liegt bei 97,4/100.000 (2020), das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Jahren [1]. Die altersstandardisierte Sterberate betrug 2021 in Deutschland 18,1/100.000 [1], wobei die individuelle Prognose eines Patienten von dem Status des Primärtumors, der Metastasierung und der Hormonabhängigkeit bzw. -unabhängigkeit des Tumorwachstums abhängt. Ein klinisch in Erscheinung tretendes PCa ist überwiegend eine progrediente Erkrankung, die sich in einem dynamischen Prozess definierter klinischer Stadien vollzieht. Mit jedem Stadium erhöht sich nicht nur die Wahrscheinlichkeit der weiteren Progredienz, sondern auch die Mortalität. Das finale Stadium, das mCRPC hat dabei mit 56 % die höchste jährliche Sterblichkeit innerhalb des PCa [2]. Die mediane Überlebensdauer liegt bei mCRPC-Patienten zwischen 2 bis 3 Jahren [3].

Pathogenese des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren stellt das Alter einen zentralen Risikofaktor für das Auftreten eines PCs dar [1]. Sind bereits Verwandte ersten Grades an einem PCa erkrankt, verdoppelt sich dieses Risiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung [4]. Hintergrund könnten hierbei Fehler im zellulären Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparatursystem sein, da Mutationen der Tumorsuppressorgene Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1 und BRCA2 das Risiko eines PCs insgesamt 1,9-fach erhöhen [5]. Als weiterer Risikofaktor wurden bestimmte ethnische Zugehörigkeiten identifiziert [6]. Ein Zusammenhang mit vermeidbaren, die allgemeine Lebensführung betreffenden Risikofaktoren konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden [7]. Die überwiegende Mehrheit der PCa sind Adenokarzinome (> 90 %), sie entwickeln sich aus den Drüsenzellen der Prostata. Die maligne Transformation beginnt mit einer prämaligen Läsion, der prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN), die mit dem Auftreten weiterer schwerer Proliferations- und Differenzierungsstörungen schließlich zum PCa führen kann [8].

Bei einem lokalisierten PCa, das noch nicht über die Prostata-Kapsel hinausgewachsen ist, ist eine Heilung mittels Operation oder Bestrahlung prinzipiell noch möglich. Da in diesem frühen Stadium kaum Symptome auftreten, resultieren entsprechende Diagnosen meist aus dem PCa-

Screening [9]. Nach weiterem lokalem Fortschreiten überwindet das PCa die Prostatakapsel und breitet sich in angrenzende Organe aus. Bedrängt der Tumor die Harnröhre, treten die typischen Miktionsstörungen auf. Da die kanzerogene Zellproliferation zunächst androgenabhängig ist, wird in diesem Stadium meist eine ADT als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt, um den Testosteronspiegel auf „Kastrationsniveau“ zu senken (Testosteron < 50 ng/dl oder < 1,7 nmol/l). Mit einer medikamentösen oder chirurgischen Androgendeprivation kann das Wachstum androgensensitiver PCa verschiedener Stadien reduziert werden, Tumore bilden sich zurück [10–12].

Obwohl die Mehrzahl der Patienten initial auf eine ADT anspricht, entwickeln sich die meisten PCa zu einem kastrationsresistenten Typ weiter, der in Abwesenheit von Testosteron bzw. bei Serumkastrationslevel von Testosteron weiterwächst bzw. erneut auftritt (kastrationsresistentes PCa; CRPC) [13, 14]).

Eine Metastasierung ist sowohl bei androgensensitiven wie auch kastrationsresistenten PCa möglich (Abbildung 1), jedoch ist gerade das CRPC häufig mit Metastasen assoziiert, die ihren Ursprung vermutlich in prostaticen Basal- oder Luminalzellen haben [15]. Bei mehr als 90 % der mCRPC-Patienten treten Knochenmetastasen auf [16] mit den entsprechend schweren Symptomen wie Knochenschmerzen und Frakturen, Knochenmarksversagen und Hyperkalzämie [17, 18]. Sekundäre Metastasen treten meist in der Leber, im Thorax sowie in fernen Lymphknoten auf [19]. Das mCRPC ist das finale Stadium des PCs. Die mediane Überlebenszeit beträgt in diesem Stadium 2 bis 3 Jahre und die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen sind sehr limitiert [3].

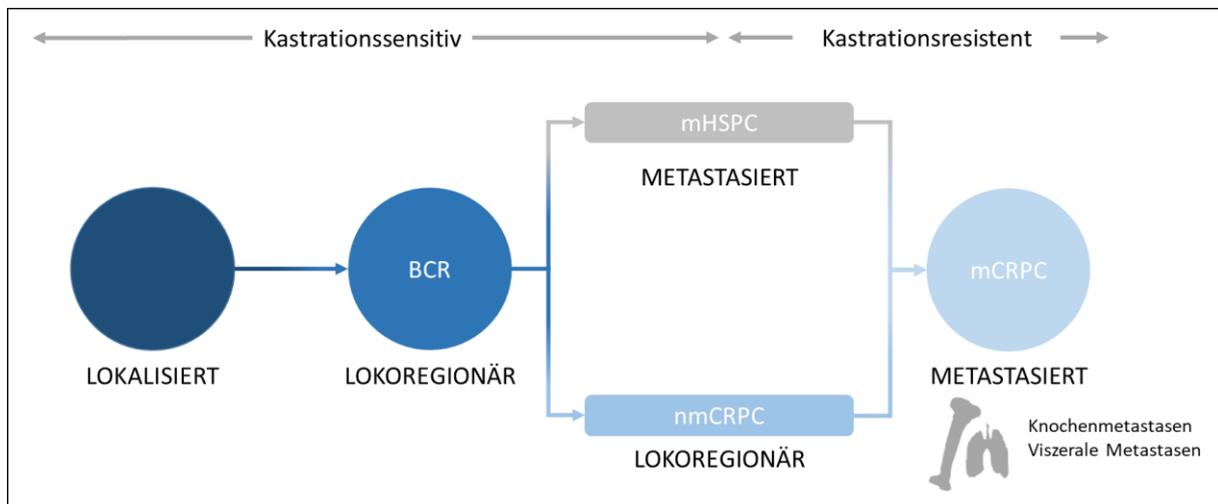


Abbildung 1: Pathogenese des Prostatakarzinoms

BCR: biochemisches Rezidiv; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.

Diagnose des Prostatakarzinoms

Diagnose und Screening

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist ein Enzym, das auch bei gesunden Männern in den Drüsen der Prostata produziert wird. Ein erhöhter Serum-PSA-Wert deutet auf ein vergrößertes Prostata-Volumen hin, das zwar benignen oder malignen Ursprungs sein kann, jedoch mit einem erhöhten Risiko eines PCs assoziiert ist [20]. Beim Screening dient die Bestimmung des PSA-Werts der Identifikation organbegrenzter Tumore bei asymptomatischen Männern. Bei Patienten mit diagnostiziertem PCa zeigen erhöhte oder gesunkene PSA-Werte eine Krankheitsprogression bzw. ein Therapieansprechen an. Die Differenzierung zwischen freiem und komplexiertem PSA (freies PSA/ Gesamt-PSA) erlaubt beim Screening eine bessere Unterscheidung zwischen einer benignen und malignen Vergrößerung der Prostata. Die Erhebung des PSA-Werts wird meist mit einer digitalen rektalen Untersuchung (DRU) kombiniert, die alleine zur Früherkennung eines PCs nicht ausreichend wäre [21]. Eine Verdachtsdiagnose wird aufgrund entsprechender PSA- und DRU-Befunde gestellt und in der Regel mittels einer Prostata-Biopsie überprüft [22]. Bildgebende Verfahren dienen zur Klassifizierung (Staging) des PCs und/oder dem Nachweis spezifischer Tumormarker wie dem PSMA mittels PET [23]. PSMA ist ein transmembranöses Protein, das konstitutiv in verschiedenen Geweben wie dem Prostata-Epithelium exprimiert wird [24] und enzymatische Reaktionen vermittelt [25, 26]. Darüber hinaus ist PSMA ein internalisierender Rezeptor, wobei der natürliche Ligand noch unbekannt ist [27].

PSMA-gerichtete Bildgebung zur Therapiesteuerung beim mCRPC

PSMA eignet sich als mCRPC-spezifische Zielstruktur, da die PSMA-Expression der PCa-Zellen im Vergleich zur physiologischen Expression in gesunden Geweben bis zu 1.000-fach erhöht ist [28]. Dies gilt bei fast allen Adenokarzinomen der Prostata sowohl für primäre Läsionen wie auch metastatische Läsionen in Knochen, Lymphknoten, Rektum und Lunge [24, 29]. Die Zunahme der PSMA-Expression korreliert offenbar mit der Progression des PCs und ist daher im Stadium des mCRPC besonders ausgeprägt [30].

Für Patienten mit PSMA-positivem mCRPC wird nach Ausschöpfung anderer therapeutischer Optionen eine PSMA-gerichtete Radioligandentherapie empfohlen. Diagnostische Grundlage zur Identifikation von Patienten, die für eine PSMA-gerichtete Therapie infrage kommen, ist einzig der molekulare Bildgebungsansatz einer PSMA-gerichteten PET [31, 32]. Hierbei kommen radioaktiv markierte PSMA-Liganden zum Einsatz, die sich im PSMA-exprimierenden Gewebe anreichern und somit in der PET detektiert und lokalisiert werden können.

Aus der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) [33] geht hervor, dass für die Anwendung in der PSMA-gerichteten Bildgebung bisher folgende Substanzen klinisch etabliert wurden: ^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -PSMA-I&T, ^{68}Ga -PSMA-617, Fluor-18 (^{18}F)-DCFBC, ^{18}F -DCFpyl und ^{18}F -PSMA-1007. Der Leitlinie lassen sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen den genannten Liganden entnehmen. Auf das hier zu

bewertende Anwendungsgebiet geht die Leitlinie nicht ein und verweist zur Indikationsstellung für eine PSMA-gerichtete Therapie auf die S3-Leitlinie zum PCa.

Die 2021 veröffentlichte S3-Leitlinie Prostatakarzinom 6.2 [22] wiederum enthält keine Empfehlung für ein bestimmtes Diagnostikum zur Durchführung einer PSMA-gerichteten PET. Sie weist lediglich darauf hin, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa nach Ausschöpfen der Therapiemöglichkeiten eine Therapie mit Lutetium-177-PSMA angeboten werden kann.

Die Aktualisierung zur Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) zur Behandlung des PCas [11] empfiehlt, dass Patienten mit mCRPC nach Durchführung einer Therapie mit einem ARPI und Docetaxel (u. a.) ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 erhalten sollen, wenn durch PSMA-gerichtete PET PSMA-exprimierendes Tumorgewebe nachgewiesen werden konnte. Es wird nicht näher spezifiziert, mit welcher PSMA-spezifischen Substanz die PSMA-gerichtete PET durchgeführt werden soll.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Gozetotid „ist nach Radiomarkierung mit Gallium-68 angezeigt für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen durch Positronen-Emissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PC) (...) [zur] Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist“ [31].

Gozetotid ist ein *Small-Molecule*-PSMA-Ligand (PSMA-11). 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 [34]. 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 [35] und eignet sich zur Identifikation von Patienten, die für eine PSMA-gerichtete Radioligandentherapie, beispielsweise mit (¹⁷⁷Lu)-Lutetiumvipivotidtetraacetat, infrage kommen [31, 32].

Gozetotid ist demnach das geeignete und einzige zugelassene Diagnostikum zur Indikationsstellung für die Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat, die bis dato einzige Radioligandentherapie im Anwendungsgebiet des mCRPC, der in der frühen

Nutzenbewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen zugesprochen wurde. Die Radioligandentherapie mit (^{177}Lu)-Lutetiumvivotidtraxetan in Kombination mit einer 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 [36, 37]. Weil es die effektive Identifikation der für diese Therapie geeigneten Patienten und entsprechende Behandlungsentscheidungen ermöglicht, spielt Gallium-(^{68}Ga)-Gozetotid eine entscheidende 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 [31, 38].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, stellt das Anwendungsgebiet von Gozetotid dar [31]. Ausreichend spezifische epidemiologische Daten aus dem deutschen Versorgungskontext liegen für diese Patientenpopulation nicht vor. Daher werden nachfolgend übergeordnete Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit jeglicher bösartiger Neubildung der Prostata (ICD-10 C61) gemacht.

Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz werden die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) bzw. des aktuellen Berichts „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ herangezogen, welche auf den Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer basieren und als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung gelten [1].

Inzidenz

Nachdem die altersstandardisierte Erkrankungsrate bis ca. 2011 über einen Zeitraum von fast 20 Jahren angestiegen ist, zeigte diese ab 2011 einen Rückgang. Ab ca. 2015 zeichnete sich bei der altersstandardisierten Erkrankungsrate wieder ein leichter Anstieg der Zahlen mit einem eher konstanten Verlauf in den letzten Jahren ab. Dagegen zeigt sich bei der altersstandardisierten Sterberate ein annähernd stabiler Verlauf (siehe Abbildung 2) [1]. Diese Entwicklung, die auch in vielen weiteren westlichen Industrienationen ähnlich zu beobachten ist, ist vermutlich auf die Nutzung des zur Früherkennung eingesetzten PSA-Tests zurückzuführen. Nachdem die Nutzung dieses Tests über einen langen Zeitraum steigend war, ging diese in letzter Zeit eher zurück, da der Nutzen eines bevölkerungsweiten PSA-Screenings bisher nicht zweifelsfrei belegt werden konnte.

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2020/2021
je 100.000 (alter Europastandard)

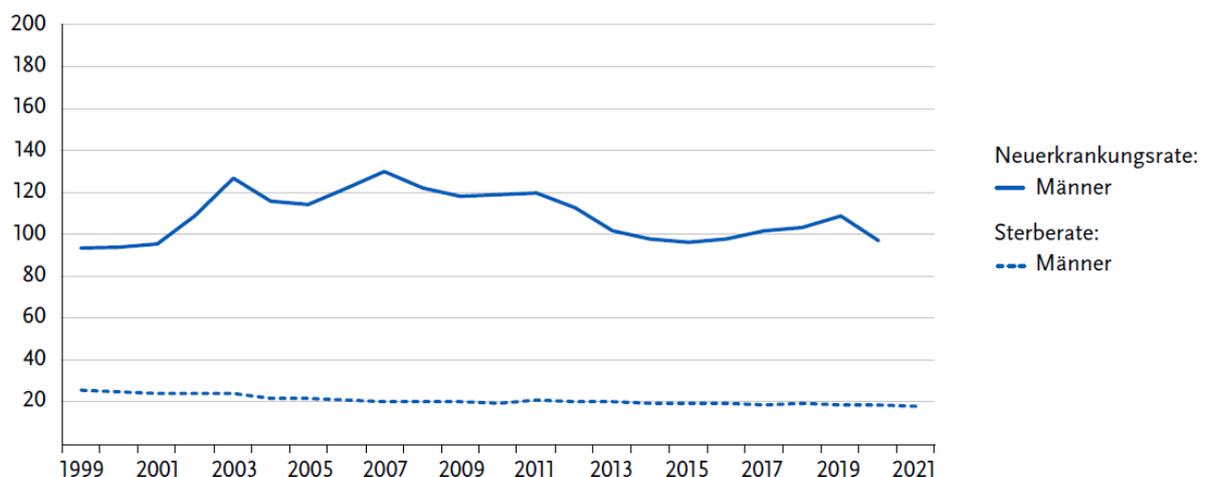


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten für das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) in Deutschland

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Quelle: [1]

Die Erstdiagnose erfolgt bei ca. zwei Drittel der Tumore in einem frühen Tumorstadium (Union Internationale Contre le Cancer [UICC] I/II) (siehe Abbildung 3) [1].

Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose, ICD-10 C61, Deutschland 2019 – 2020
(oben: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; unten: nur gültige Werte)

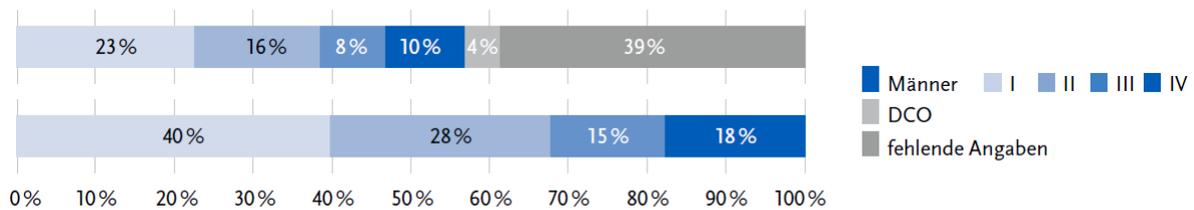


Abbildung 3: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose (ICD-10 C61) in Deutschland, 2019-2020

DCO: Death Certificate Only; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; TNM: Tumor Nodes Metastasis UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Quelle: [1]

Die altersstandardisierte Inzidenz zeigt sich welt- und europaweit sehr unterschiedlich. Während Schweden weltweit die höchste Inzidenz aufweist, befindet sich Deutschland im internationalen Vergleich eher im unteren Mittelfeld, wie Abbildung 4 entnommen werden kann [1, 22]. Hinsichtlich der Sterberaten zeigen sich zwischen den Ländern keine wesentlichen Unterschiede.

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten im internationalen Vergleich, ICD-10 C61, 2019 – 2020 oder letztes verfügbares Jahr (Einzelheiten und Datenquellen s. Anhang)
je 100.000 (alter Europastandard)

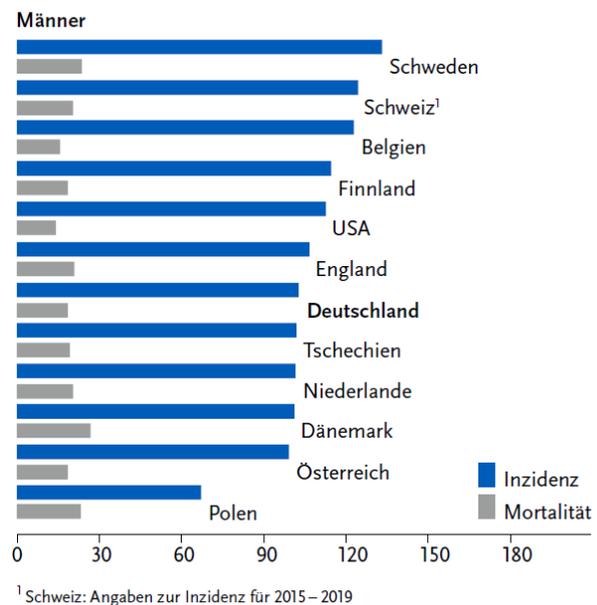


Abbildung 4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) im internationalen Vergleich

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Quelle: [1]

Das PCa ist eine Erkrankung des hohen Lebensalters, die vor dem 50. Lebensjahr nur sehr selten auftritt [1, 39]. Das Risiko, in den nächsten 10 Jahren am PCa zu erkranken, liegt bei einem 35-jährigen Mann unter 0,1 %, dagegen bei einem 75-jährigen Mann bei 6,7 % [1, 22]. Die altersspezifischen Neuerkrankungsraten steigen mit dem Lebensalter an und sind bei den 75- bis 79-Jährigen am höchsten (siehe Abbildung 5). Im Mittel liegt das Erkrankungsalter bei 71-72 Jahren [1].

Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2019 – 2020
je 100.000

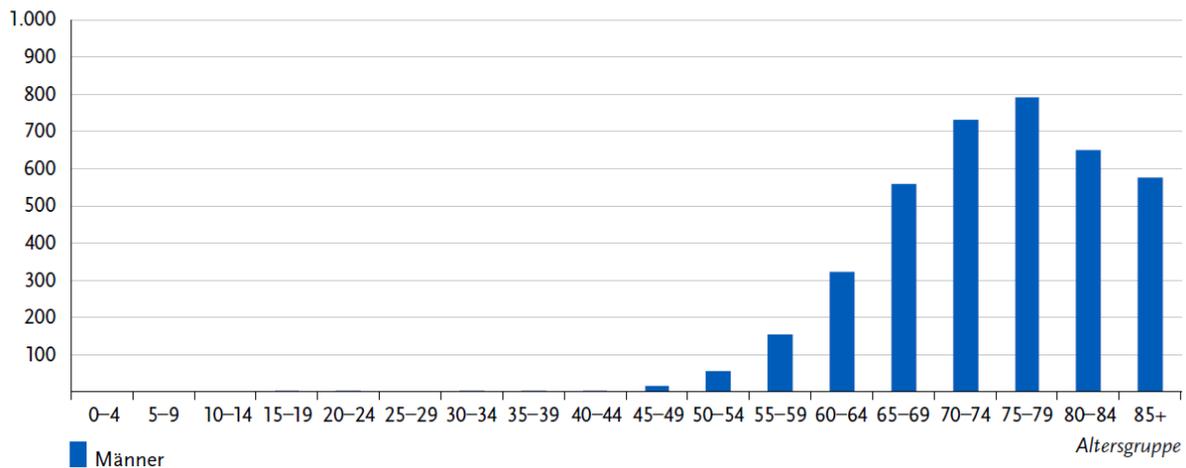


Abbildung 5: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) (ICD-10 C61) in Deutschland, 2019-2020

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Quelle: [1]

Im Jahr 2019 lag die Fallzahl der Neuerkrankungen bei 68.579 [40]. Der Verlauf der Inzidenz des PCs der letzten abrufbaren zehn Jahre bis zum letzten verfügbaren Jahr 2019 wird in Tabelle 3-1 dargestellt. Die altersspezifische Verteilung der Inzidenz des PCs 2010 - 2019 ist Tabelle 3-2 zu entnehmen.

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

Tabelle 3-1: Inzidenz des PCs (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2019

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Inzidenz, Fallzahlen^a										
Männlich	69.577	69.286	65.725	60.689	59.131	59.250	60.279	63.112	64.769	68.579
Inzidenz, rohe Rate^b										
Männlich	173,5	176,9	167,2	153,8	149,0	147,5	148,4	154,8	158,3	167,3
a: [40] b: [41] ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision										

Tabelle 3-2: Altersspezifische Inzidenz des PCs (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2019, Altersgruppen 0 - 85+

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Inzidenz, Fallzahlen^a										
0 - 4	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
5 - 9	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
10 - 14	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
15 - 19	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
20 - 24	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
25 - 29	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
30 - 34	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
35 - 39	11	6	< 5	7	8	5	5	8	10	9
40 - 44	104	95	91	66	66	54	56	41	56	50
45 - 49	719	703	642	628	563	498	498	477	464	444
50 - 54	2.080	2.126	2.054	2.000	1.938	1.886	1.839	1.922	1.944	1.963
55 - 59	5.059	4.922	4.759	4.422	4.414	4.289	4.422	4.754	4.958	5.253

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

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
60 - 64	8.576	8.927	8.734	7.930	7.659	7.460	7.647	8.080	8.303	9.169
65 - 69	14.628	12.944	11.693	10.089	9.861	9.875	10.808	11.503	12.170	13.046
70 - 74	17.594	17.694	16.572	14.826	13.534	12.767	11.663	11.829	11.805	12.241
75 - 79	10.471	11.154	11.266	11.017	11.342	12.272	12.973	13.671	13.591	13.955
80 - 84	6.284	6.599	6.030	5.626	5.490	5.830	6.196	6.633	7.470	8.235
85+	4.050	4.113	3.876	4.074	4.254	4.311	4.168	4.189	3.992	4.213
Inzidenz, rohe Rate^b										
0 - 4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0
5 - 9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
10 - 14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15 - 19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20 - 24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25 - 29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
30 - 34	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0
35 - 39	0,4	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,3
40 - 44	3,0	3,0	3,0	2,3	2,5	2,1	2,3	1,7	2,3	2,0
45 - 49	20,0	19,9	18,1	17,9	16,3	14,9	15,4	15,5	16,0	16,3
50 - 54	67,1	68,0	63,7	60,2	56,7	54,2	52,3	54,6	55,6	57,3
55 - 59	187,9	184,1	174,6	158,5	153,8	144,7	144,6	150,9	152,7	157,6
60 - 64	389,6	387,7	364,5	323,0	307,6	296,5	299,7	310,7	311,9	334,9
65 - 69	657,3	650,2	615,5	534,8	517,7	493,0	506,6	518,3	535,7	566,7
70 - 74	788,7	780,1	731,8	673,3	640,5	653,5	656,9	698,2	701,8	720,4
75 - 79	767,7	782,1	737,4	669,3	644,1	663,1	679,2	716,7	733,1	784,7
80 - 84	725,8	749,5	671,2	623,1	591,2	590,5	584,8	580,3	603,9	619,8

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

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
85+	789,2	844,2	739,7	720,9	698,3	663,5	610,4	591,7	548,2	550,2

< 5: Es sind weniger als 5 Fälle registriert. Aus Datenschutzgründen wird die genaue Anzahl nicht publiziert.
a: [42]
b: [43]
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PCa: Prostatakarzinom

Prävalenz

Dem letzten veröffentlichten Bericht „Krebs in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts (RKI) [1] sind Angaben zur Prävalenz des PCs in Deutschland für das Jahr 2020 zu entnehmen. Demnach liegt die 5-Jahres-Prävalenz bei 286.600, die 10-Jahres-Prävalenz bei 490.500 und die 25-Jahres-Prävalenz bei 786.900 Fällen.

Aus der Datenbankabfrage des ZfKD liegen Werte bis zum Jahr 2019 vor. Mithilfe einer ZfKD-Datenbankabfrage wurden die 1-, 5-, 10- und 25-Jahres-Prävalenzzahlen der letzten zehn abrufbaren Jahre bis zum Jahr 2019 ermittelt und in Tabelle 3-3 zusammengefasst. Die altersspezifischen Prävalenzzahlen sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-3: 1-, 5-, 10- und 25-Jahres-Prävalenzen des PCs (ICD-10 C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2019

Jahr	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz	25-Jahres-Prävalenz
2010	68.649	307.141	495.340	k. A.
2011	68.820	307.974	512.527	k. A.
2012	64.297	299.871	518.668	k. A.
2013	58.564	289.640	510.939	k. A.
2014	57.223	279.477	504.777	682.145
2015	57.010	268.798	498.323	695.589
2016	58.423	259.849	489.294	709.315
2017	61.048	257.409	479.887	723.652
2018	62.236	260.755	474.619	738.796
2019	65.740	268.381	473.773	755.323

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; k. A.: keine Angabe; PCa: Prostatakarzinom.
Quelle: [44]

Tabelle 3-4: Altersspezifische 1-, 5-, 10- und 25-Jahres-Prävalenzen des PCs (ICD-10 C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2019, Altersgruppen 0 - 75+

Altersgruppen	0 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	75+
1-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
2010	176	3.253	14.651	31.112	19.457
2011	163	3.223	14.385	30.069	20.980
2012	150	3.118	14.053	27.625	19.351
2013	117	2.915	12.590	24.394	18.548
2014	108	2.831	12.327	22.992	18.965

Altersgruppen	0 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	75+
2015	89	2.732	12.055	22.491	19.643
2016	87	2.671	12.568	22.365	20.732
2017	77	2.817	13.444	23.165	21.545
2018	83	2.791	13.768	23.482	22.112
2019	73	2.812	14.805	24.418	23.632
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
2010	374	9.894	55.297	141.241	100.335
2011	370	9.959	54.735	138.766	104.144
2012	348	9.959	53.834	131.611	104.119
2013	300	9.804	52.349	123.154	104.033
2014	261	9.617	51.071	114.327	104.201
2015	218	9.226	49.469	106.375	103.510
2016	193	8.821	48.659	100.222	101.954
2017	171	8.648	48.881	97.172	102.537
2018	168	8.543	49.887	97.426	104.731
2019	161	8.472	51.826	99.747	108.175
10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
2010	409	11.695	73.994	221.952	187.290
2011	404	11.953	74.579	225.010	200.581
2012	383	12.022	75.018	221.836	209.409
2013	334	11.862	73.995	211.597	213.151
2014	290	11.657	73.189	201.136	218.505
2015	243	11.383	72.323	191.362	223.012
2016	214	11.032	71.694	181.606	224.748
2017	189	10.854	71.818	173.757	223.269
2018	181	10.640	72.325	169.350	222.123
2019	174	10.443	73.831	167.715	221.610
25-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
2010	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
2011	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
2012	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
2013	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
2014	316	11.910	79.402	250.954	339.563
2015	270	11.628	78.998	242.862	361.831
2016	241	11.306	79.090	235.091	383.587
2017	216	11.140	79.896	229.206	403.194

Altersgruppen	0 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	75+
2018	210	10.918	80.802	225.147	421.719
2019	202	10.712	82.499	223.674	438.236

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; k. A.: keine Angabe; PCa: Prostatakarzinom.
Quelle: [45]

Mortalität

Die altersstandardisierte Sterberate verlief in den letzten 15 Jahren sehr stabil (siehe Abbildung 2) und betrug laut letztem veröffentlichtem Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI 18,6 je 100.000 Personen im Jahr 2020 und 18,1 je 100.000 Personen im Jahr 2021, das mediane Sterbealter lag dabei jeweils bei 81 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag für die Jahre 2019 – 2020 für Männer mit Prostatakrebs bei 91 % [1].

Mithilfe der ZfKD-Datenbankabfragen wurden Sterbefälle, rohe Sterberate/100.000 Einwohner und altersstandardisierte Sterberate beim PCa in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2020 abgerufen und in Tabelle 3-5 präsentiert. Die altersspezifischen Mortalitätszahlen sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

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

Tabelle 3-5: Mortalität des PCs (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2020

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Mortalität, Fallzahlen^a											
Männlich	12.676	13.324	12.957	13.408	13.704	13.900	14.417	14.318	14.963	15.040	15.403
Mortalität, rohe Rate^b											
Männlich	31,6	34,0	33,0	34,0	34,5	34,6	35,5	35,1	36,6	36,7	37,5
Mortalität, altersstandardisierte Rate^c											
Männlich	20,0	21,2	20,0	20,0	19,7	19,4	19,5	18,8	19,2	18,7	18,6
a: [46] b: [47] c: Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner, Bevölkerungsstandard: Europa-Standard (alt, 1976) [48] ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PCa: Prostatakarzinom.											

Tabelle 3-6: Altersspezifische Mortalität des PCs (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2020, Altersgruppen 0 - 85+

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Mortalität, Fallzahlen^a											
0 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 - 9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 - 14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 - 19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 - 24	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
25 - 29	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
30 - 34	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
35 - 39	1	3	0	0	1	0	2	0	2	1	0
40 - 44	1	6	9	3	4	3	2	0	3	1	2

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

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
45 - 49	34	27	22	21	28	15	24	12	15	13	17
50 - 54	100	98	101	98	88	109	95	94	76	93	97
55 - 59	260	260	274	252	250	260	265	239	263	244	234
60 - 64	556	581	566	633	601	625	581	564	578	542	585
65 - 69	1.233	1.093	1.037	999	976	964	1.049	1.088	1.136	1.118	1.113
70 - 74	2.246	2.244	2.228	2.078	2.097	2.034	1.796	1.577	1.647	1.563	1.670
75 - 79	2.452	2.684	2.512	2.832	2.935	2.974	3.193	3.318	3.257	3.076	2.809
80 - 84	2.903	3.074	2.892	2.988	2.903	2.954	3.168	3.187	3.549	3.826	4.016
85+	2.887	3.252	3.315	3.504	3.821	3.962	4.242	4.239	4.437	4.561	4.859
Mortalität, rohe Rate^b											
0 - 4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5 - 9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10 - 14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15 - 19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20 - 24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25 - 29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30 - 34	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35 - 39	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0
40 - 44	0,0	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1
45 - 49	0,9	0,8	0,6	0,6	0,8	0,4	0,7	0,4	0,5	0,5	0,7
50 - 54	3,2	3,1	3,1	2,9	2,6	3,1	2,7	2,7	2,2	2,7	2,9
55 - 59	9,7	9,7	10,1	9,0	8,7	8,8	8,7	7,6	8,1	7,3	6,9
60 - 64	25,3	25,2	23,6	25,8	24,1	24,8	22,8	21,7	21,7	19,8	20,7
65 - 69	55,4	54,9	54,6	53,0	51,2	48,1	49,2	49,0	50,0	48,6	47,9

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

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
70 - 74	100,7	98,9	98,4	94,4	99,2	104,1	101,2	93,1	97,9	92,0	93,5
75 - 79	179,8	188,2	164,4	172,1	166,7	160,7	167,2	173,9	175,7	173,0	171,1
80 - 84	335,3	349,1	321,9	330,9	312,6	299,2	299,0	278,8	286,9	287,9	286,6
85+	562,6	667,4	632,6	620,1	627,2	609,8	621,2	598,7	609,3	595,6	591,0

a: [49]

b: Rohe Rate pro 100.000 Einwohner [50]

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PCa: Prostatakarzinom.

In der Gesamtsicht konnten für das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet keine ausreichend differenzierten Daten identifiziert werden, mit denen eine hinreichende Quantifizierung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation vorgenommen werden kann. Daher wurde diesbezüglich auf die im Beschluss zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V angegebenen Patientenzahlen für das Anwendungsgebiet von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan zurückgegriffen (siehe Abschnitt 3.2.4).

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

Wie Abbildung 2 zu entnehmen ist, zeichnet sich, bezogen auf jegliches PCa (ICD-10 C61), kein eindeutiger langfristiger Trend hinsichtlich der Entwicklung der Inzidenzzahlen des RKI ab. Die Prävalenz- und Mortalitätszahlen blieben in den letzten Jahren relativ konstant (siehe Tabelle 3-3 und Abbildung 2).

Mögliche Veränderungen der Anzahl Patienten in der Zielpopulation unterliegen einer Vielzahl von Faktoren, die nicht valide quantifiziert werden können. Hierzu gehören unter anderem Arzneimittelinnovationen im metastasierten Prostatakarzinom (mPC). Aufgrund der mittlerweile vorliegenden wirksamen Therapien ist das Gesamtüberleben der Patienten verlängert, sodass mehr Patienten auch nach zwei Vortherapien noch eine dritte Therapie erhalten können. Ebenso können eine grundsätzliche Alterung der Bevölkerung, vermehrtes PSA-Screening, niedrigere PSA-Schwellenwerte zur Durchführung einer Biopsie und verbesserte Biopsietechniken zu einem Anstieg der Patientenzahlen führen [51].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Gozetotid	2.191 - 3.231	1.870 - 2.759
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet umfasst die Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredientem mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist [31]. Die Fachinformation von Gozetotid [31] verweist in diesem Zusammenhang darauf, dass die Erfahrung in der Anwendung von Gozetotid zur Selektion von Patienten für eine PSMA-basierte Therapie begrenzt ist auf Patienten mit progredientem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden, und auf die Selektion von Patienten zur Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Fertigarzneimittel Pluvicto® [52]).

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan wurde im Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden“ vom G-BA nutzenbewertet [36]. Die im diesbezüglichen Beschluss ausgewiesene Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt ca. 1.500 bis 2.400 Patienten [36].

Zur Quantifizierung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Gozetotid ist die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan um diejenigen Patienten zu ergänzen, deren Läsionen nicht als PSMA-positiv detektiert wurden. Unter Berücksichtigung eines Anteils PSMA-positiver Läsionen bei Patienten mit PCa in Höhe von ca. 80,2 bis 87 % [29, 53–55] ergeben sich somit 1.870 bis 2.759 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Gozetotid.

Anzahl der Patienten der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung

Im Folgenden wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basierend auf dem GKV-Anteil hochgerechnet. Der aktuellste zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbare Wert zur Anzahl der männlichen Bevölkerung in Deutschland betrifft den Stichtag 31.12.2022 und beträgt 41.559.052 Männer [56]. Im Jahresdurchschnitt 2022 waren insgesamt 35.484.205 Männer in der GKV versichert [57]. Hieraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 85,4 %.

Ausgehend von 1.870 bis 2.759 GKV-Patienten in der Zielpopulation (siehe oben) umfasst die Anzahl der Patienten der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung 2.191 bis 3.231.

Eine Excel-Datei mit der Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV ist in Modul 5 hinterlegt [58].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Gozetotid	Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist	erheblich	1.870 - 2.759
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der GKV für Gozetotid wurde abgeleitet aus den im Beschluss des G-BA zu (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan angegebenen Patientenzahlen (siehe Abschnitt 3.2.4). Die Angaben zum Zusatznutzen sind Modul 4, Abschnitt 4.4.3 zu entnehmen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Sämtliche Abschnitte wurden auf Basis von Primärliteratur erstellt (siehe Referenzliste). Fachliteratur wurde vorwiegend durch eine orientierende Literatursuche in Pubmed identifiziert.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte basierend auf den im Beschluss des G-BA zu (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtetraaxetan angegebenen Patientenzahlen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020; 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 24.06.2024.
2. Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PloS one* 2015; 10:e0139440. doi: 10.1371/journal.pone.0139440.
3. Francini E, Gray KP, Shaw GK, Evan CP, Hamid AA, Perry CE et al. Impact of new systemic therapies on overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a hospital-based registry. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2019; 22(3):420–7. doi: 10.1038/s41391-018-0121-2.
4. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97:1894–903. doi: 10.1002/cncr.11262.
5. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *The Prostate* 2019; 79:880–95. doi: 10.1002/pros.23795.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; 71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
7. Hu MB, Liu SH, Jiang HW, Bai PD, Ding Q. Obesity affects the biopsy-mediated detection of prostate cancer, particularly high-grade prostate cancer: a dose-response meta-analysis of 29,464 patients. *PloS one* 2014; 9:e106677. doi: 10.1371/journal.pone.0106677.
8. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & development* 2018; 32:1105–40. doi: 10.1101/gad.315739.118.
9. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *American journal of men's health* 2018; 12:1807–23. doi: 10.1177/1557988318798279.
10. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26 Suppl 5:v69-77. doi: 10.1093/annonc/mdv222.

11. Fizazi K, Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2023; 34(6):557–63. doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.015.
12. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2023; 21(10):1067–96. doi: 10.6004/jnccn.2023.0050.
13. Huang Y, Jiang X, Liang X, Jiang G. Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncology letters* 2018; 15:6063–76. doi: 10.3892/ol.2018.8123.
14. Suzman DL, Antonarakis ES. Castration-resistant prostate cancer: latest evidence and therapeutic implications. *Therapeutic advances in medical oncology* 2014; 6:167–79. doi: 10.1177/1758834014529176.
15. Xin L. Cells of origin for cancer: an updated view from prostate cancer. *Oncogene* 2013; 32:3655–63. doi: 10.1038/onc.2012.541.
16. Frieling JS, Basanta D, Lynch CC. Current and emerging therapies for bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2015; 22:109–20. doi: 10.1177/107327481502200114.
17. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU international* 2009; 104:800–5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08483.x.
18. Berruti A, Tucci M, Mosca A, Tarabuzzi R, Gorzegno G, Terrone C et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *British journal of cancer* 2005; 93:633–8. doi: 10.1038/sj.bjc.6602767.
19. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *The Prostate* 2014; 74:210–6. doi: 10.1002/pros.22742.
20. Filella X, Foj L. Prostate Cancer Detection and Prognosis: From Prostate Specific Antigen (PSA) to Exosomal Biomarkers. *International journal of molecular sciences* 2016; 17. doi: 10.3390/ijms17111784.
21. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Practice* 2003; 16:95–101. doi: 10.3122/jabfm.16.2.95.
22. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Version 7.0 – Mai 2024. AWMF-Registernummer: 043-022OL; 2024. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm->

- onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_7/LL_Prostatatkarzinom_Langversion_7.0.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.
23. Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal radiology* 2019; 48:1915–24. doi: 10.1007/s00256-019-03230-z.
 24. 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.
 25. Foss CA, Mease RC, Cho SY, Kim HJ, Pomper MG. GCPH imaging and cancer. *Curr Med Chem* 2012; 19(9):1346–59. doi: 10.2174/092986712799462612.
 26. 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. doi: 10.1002/pros.21065.
 27. 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.
 28. 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. doi: 10.1002/jcb.10661.
 29. 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. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-cncr22>3.0.co;2-s.
 30. 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.
 31. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locametz® 25 Mikrogramm Kit. Stand: März 2024; 2024.
 32. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2107322.
 33. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). PSMA-Liganden-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Stand: 10/2019. Redaktionelle Überarbeitung: 2/2022. AWMF-Registernummer: 031-055; 2019. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-0551_S1_PSMA-Liganden-PET-CT-Diagnostik-Prostatakarzinoms_2022-04.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.

34. 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. doi: 10.1016/j.prro.2017.07.011.
35. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
36. 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.
37. 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.
38. Satpati D. Recent Breakthrough in (68)Ga-Radiopharmaceuticals Cold Kits for Convenient PET Radiopharmacy. *Bioconj Chem* 2021; 32(3):430–47. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.1c00010.
39. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020; 31(9):1119–34. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
40. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.

41. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.
42. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland nach Alter, Altersgruppen 0 - 85+, Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.
43. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Alter, Altersgruppen 0 - 85+, Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.
44. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Prävalenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland, Intervalllänge in Jahren 1, 5, 10, 25 Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.
45. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Prävalenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland nach Alter, Altersgruppen 0 - 75+, Intervalllänge in Jahren 1, 5, 10, 25 Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.
46. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Mortalität von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2020; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.
47. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Mortalität von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), rohe Rate pro 100.000 Einwohner in

- Deutschland, Jahre 2010 - 2020; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Mortalität von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Jahre 2010 - 2020; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.
49. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Mortalität von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland nach Alter, Altersgruppen 0 - 85+, Jahre 2010 - 2020; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Mortalität von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Alter, Altersgruppen 0 - 85+, Jahre 2010 - 2020; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 20.02.2024.
51. Quon H, Loblaw A, Nam R. Dramatic increase in prostate cancer cases by 2021. *BJU international* 2011; 108(11):1734–8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10197.x.
52. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Pluvicto®. Stand: März 2024; 2024.
53. Hope TA, Aggarwal R, Chee B, Tao D, Greene KL, Cooperberg MR et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on Management in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2017; 58(12):1956–61. doi: 10.2967/jnumed.117.192476.
54. Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR, Armstrong WR, Williams J, Calais J. Total-Body 68Ga-PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2020; 61(3):405–11. doi: 10.2967/jnumed.119.230318.
55. Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kümpers C, Ribbat-Idel J, Becker F et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol* 2018; 8:623. doi: 10.3389/fonc.2018.00623.
56. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht. 12411-0003; 2024. Verfügbar unter: <https://www->

genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung_language=de&query=12411-0003, aufgerufen am 05.07.2024.

57. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: Stand: 21. März 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.
58. Novartis Pharma GmbH. Excel-Datei zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Gozetotid); 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gozetotid	Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist	einmalig	1	1
Weitere Elemente der vom G-BA definierten gemeinsamen Therapiestrategie (siehe Abschnitt 3.1.1)				
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen ^a	1-6 ^a	1
LHRH-Analogen				
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12	1
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogen				
Abirateronacetat	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
LHRH-Analagon ^b	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben
Enzalutamid + LHRH-Analagon				
Enzalutamid	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
LHRH-Analagon ^b	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analagon				
Abirateronacetat	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
LHRH-Analagon				
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12	1
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1
Enzalutamid + LHRH-Analagon				
Enzalutamid	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
LHRH-Analagon				
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12	1
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon				
Cabazitaxel	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Wochen	17,4	1
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
Olaparib + LHRH-Analogon				
Olaparib	siehe oben	kontinuierlich, 2x täglich	730	1
LHRH-Analogon				
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12	1
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: bzgl. des tatsächlich zu erwartenden Verbrauchs siehe Angaben in Abschnitt 3.3.2. b: zur besseren Lesbarkeit erfolgt keine erneute Nennung der bereits in Kombination mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan verabreichten LHRH-Analoga. ¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da Gozetotid zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven progredienten mCRPC eingesetzt wird, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, fallen die Kosten für Gozetotid auch für diejenigen Patienten, die im Anschluss bspw. einen Wirkstoff der zVT erhalten, an.

Die Angaben in Tabelle 3-9 für Gozetotid basieren auf der Fachinformation [1]. Die Anwendung erfolgt einmalig.

Die Angaben in Tabelle 3-9 für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [2], Abirateronacetat [3], Enzalutamid [4], Cabazitaxel [5] und Olaparib [6] basieren auf den jeweiligen Fachinformationen.

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan wird laut Fachinformation [2] verabreicht in Kombination mit einer ADT mit oder ohne Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI.) Die Auswahl der in Tabelle 3-9 genannten Luteinisierende Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analoge [7–11] zur ADT folgt der G-BA Spruchpraxis [12]. Die Auswahl der in Kombination mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan verabreichten ARPI umfasst die in Deutschland zugelassenen ARPI Abirateronacetat [3] und Enzalutamid [4].

Abirateronacetat [3] und Cabazitaxel [5] sollen gemäß Fachinformation in Kombination mit 10 mg Prednison (z.B. [13]) oder Prednisolon (z.B. [14]) täglich eingenommen werden.

Bei der Behandlung mit Abirateronacetat [3], Enzalutamid [4] und Olaparib [6] soll die medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden. Die Auswahl der in Tabelle 3-9 genannten LHRH-Analoge [7–11] zur ADT folgt der G-BA Spruchpraxis [12]. Im Zusammenhang mit der Gabe von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, die bereits in Kombination mit einer ADT erfolgt, entfällt die wiederholte Nennung der LHRH-Analoge bei den oben genannten Kombinationspartnern in den Tabellen.

Für die zVT „Best supportive care“ werden die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung gemäß Spruchpraxis des G-BA [15–17] nicht näher quantifiziert, da diese patientenindividuell unterschiedlich sind. Ebenso wurde gemäß Spruchpraxis des G-BA „Best supportive care“, da es als zVT bestimmt worden ist, auch bei (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan - als Element der vom G-BA definierten gemeinsamen Therapiestrategie - aufgeführt [15, 17]. Dies gilt für alle folgenden Abschnitte entsprechend.

Sofern in der jeweiligen Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird bezüglich der Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, selbst wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist [12, 18]. Vorliegend betrifft dies alle Arzneimittel der zVT.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Gozetotid	Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist	einmalig	1
Weitere Elemente der vom G-BA definierten gemeinsamen Therapiestrategie (siehe Abschnitt 3.1.1)			
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen ^a	1-6 ^a
LHRH-Analogon			
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon			
Abirateronacetat	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
LHRH-Analogon ^b	siehe oben	siehe oben	siehe oben
Enzalutamid + LHRH-Analogon			
Enzalutamid	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
LHRH-Analogon ^b	siehe oben	siehe oben	siehe oben

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon			
Abirateronacetat	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
LHRH-Analogon			
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2
Enzalutamid + LHRH-Analogon			
Enzalutamid	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
LHRH-Analogon			
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon			
Cabazitaxel	siehe oben	alle 3 Wochen	17,4
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Olaparib + LHRH-Analogon			
Olaparib	siehe oben	kontinuierlich, 2x täglich	365
LHRH-Analogon			
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			
<p>a: bzgl. des tatsächlich zu erwartenden Verbrauchs siehe Angaben in Abschnitt 3.3.2. b: zur besseren Lesbarkeit erfolgt keine erneute Nennung der bereits in Kombination mit ¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan verabreichten LHRH-Analoga. ¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gozetotid	Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist	1	111 – 259 MBq ^a	111 – 259 MBq ^a
Weitere Elemente der vom G-BA definierten gemeinsamen Therapiestrategie (siehe Abschnitt 3.1.1)				
(¹⁷⁷ Lu)Lutetium-vipivotidtraxetan	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	1-6 ^a	7.400 MBq ^a	7.400 MBq – 44.400 MBq ^a
Abirateronacetat	siehe oben	365	1.000 mg	365.000 mg
Enzalutamid	siehe oben	365	160 mg	58.400 mg
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	365	10 mg	3.650 mg
Degarelix	siehe oben	12	80 mg	960,0 mg
Buserelin	siehe oben	4	9,45 mg	37,8 mg
Goserelin	siehe oben	4	10,8 mg	43,2 mg
Leuprorelin	siehe oben	4	11,25 mg	45,0 mg
Triptorelin	siehe oben	2	22,5 mg	45,0 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	365	1.000 mg	365.000 mg
Enzalutamid	siehe oben	365	160 mg	58.400 mg
Cabazitaxel	siehe oben	17,4	25 mg/m ²	887,5 mg
Olaparib	siehe oben	365	300 mg (2x täglich = 600 mg/Tag)	219.000 mg
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	365	10 mg	3.650 mg
Degarelix	siehe oben	12	80 mg	960,0 mg
Buserelin	siehe oben	4	9,45 mg	37,8 mg
Goserelin	siehe oben	4	10,8 mg	43,2 mg
Leuprorelin	siehe oben	4	11,25 mg	45,0 mg
Triptorelin	siehe oben	2	22,5 mg	45,0 mg
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: bzgl. des tatsächlich zu erwartenden Verbrauchs und der GKV-Relevanz siehe Angaben in Abschnitt 3.3.2.</p> <p>b: zur besseren Lesbarkeit erfolgt keine erneute Nennung der bereits in Kombination mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan verabreichten LHRH-Analoga.</p> <p>¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; m²: Quadratmeter; MBq:</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Megabecquerel; mg: Milligramm; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben in Tabelle 3-11 für alle angegebenen Wirkstoffe basieren auf den jeweiligen Fachinformationen: Gozetotid [1]; (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [2], Abirateronacetat [3], Enzalutamid [4], Cabazitaxel [5], Olaparib [6], Degarelix [7], Buserelin [8], Goserelin [9], Leuprorelin [10], Triptorelin [11].

Gemäß Fachinformation von Gozetotid [1] liegt die empfohlene Dosis für die einmalige Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid bei 1,8 – 2,2 MBq/kg Körpergewicht mit einer Mindestdosis von 111 MBq bis zu einer Höchstdosis von 259 MBq. Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung enthält Gozetotid eine sterile Injektionslösung mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid mit einer Aktivität von bis zu 1.369 MBq. Die tatsächlich erreichte Radioaktivität variiert jedoch in Abhängigkeit der Effektivität der Radiomarkierung, die beispielsweise abhängig ist vom verwendeten Generator. Zur Bestimmung der GKV-relevanten Kosten der Diagnostik mit Gozetotid ist dieser Aspekt aber irrelevant, da die Kostenerstattung fallbasiert über EBM-Pauschalen erfolgt (siehe Abschnitt 3.3.3).

Gemäß Fachinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan erfolgt die diesbezügliche Gabe alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen, es sei denn, eine Tumorprogression oder inakzeptable Toxizität tritt auf [2]. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist im Behandlungsalltag, basierend auf Daten der randomisierten Zulassungsstudie VISION, im Mittel von 4,5 (Standardabweichung 1,7) Zyklen (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [19] auszugehen.

Der Verbrauch für Prednison oder Prednisolon entspricht der diesbezüglichen Vorgabe in den Fachinformationen von Abirateronacetat [3] und Cabazitaxel [5].

Cabazitaxel wird gemäß Fachinformation [5] dosiert in Abhängigkeit von der Körperoberfläche. Für die diesbezügliche Berechnung wurden die durchschnittlichen Körpermaße eines männlichen Erwachsenen gemäß letztem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [20] zugrunde gelegt (Körpergröße 1,79 m; Körpergewicht 85 kg). Nach der

Formel von DuBois 1916 (Körperoberfläche = $0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$) [21] ergibt sich eine Körperoberfläche in Höhe von 2,04 m².

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Gozetotid	1.547,00 € (1.300,00 € + 19 % Mehrwertsteuer) ^a	
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvivotidtraxetan	15.420,00 € ^b	
Abirateronacetat	137,75 € (ABIRATERON® Qilu 250 mg Tabletten; 120 Stück)	119,75 € [2,00 € ^c ; 16,00 € ^d]
Enzalutamid	3.123,20 € (XTANDI® 40 mg Filmtabletten; 112 Stück)	3.121,20 € [2,00 € ^c ; 0,00 € ^d]
Cabazitaxel	1.149,19 € (CABAZITAXEL® Zentiva 20mg/ml K.z.H.Inf.-L. 60mg/3ml; 1 Stück)	1.093,19 € [2,00 € ^c ; 54,00 € ^d]
Olaparib	4.763,36 € (LYNPARZA® 150 mg Filmtabletten; 2x56 Stück)	4.492,62 € [2,00 € ^c ; 268,74 € ^d]
Prednison	21,23 € (Festbetrag)	19,23 € [2,00 € ^c ; 0,00 € ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Prednisolon	17,81 € (Festbetrag)	15,30 € [2,00 € ^c ; 0,51 € ^d]
Degarelix	591,88 € (FIRMAGON® 80 mg Plv.u.Lösungsm.z.Her.e.Inj.-Lsg.; 3 Stück)	557,74 € [2,00 € ^c ; 32,14 € ^d]
Buserelin	1.114,57 € (PROFACT® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplant.i.e.F.-Spr.; 2 Stück)	1.051,49 € [2,00 € ^c ; 61,08 € ^d]
Goserelin	1.174,45 € (ZOLADEX® 10,8 mg 3-Monats Depot Implant.i.e.F.-Spr.; 2 Stück)	1.108,05 € [2,00 € ^c ; 64,40 € ^d]
Leuprorelin	730,78 € (LEUPROLIN-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspr.m.Implant.; 2 Stück)	641,85 € [2,00 € ^c ; 86,93 € ^d]
Triptorelin	1.075,11 € (PAMORELIN LA® 22,5 mg P.u.LM z.H.e.Depot-Inj.Susp.; 1 Stück)	1.014,21 € [2,00 € ^c ; 58,90 € ^d]
Best supportive care	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Für Gozetotid existiert kein Apothekenabgabepreis, stattdessen wurde der Preis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer angegeben. Die tatsächlichen GKV-relevanten Kosten für Gozetotid basieren jedoch nicht auf dem Preis der Klinikpackung. Die Vergütung der Anwendung von Gozetotid erfolgt stattdessen über den EBM (GOP 40585, siehe unten).</p> <p>b: Für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan existiert kein Apothekenabgabepreis, stattdessen wurde der Erstattungsbetrag nach § 78 Absatz 3a AMG angegeben.</p> <p>c: Rabatt nach § 130 SGB V</p> <p>d: Rabatt nach § 130a SGB V</p> <p>Quelle: [22]</p> <p>¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; AMG: Arzneimittelgesetz; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel Gozetotid existiert kein Apothekenabgabepreis, stattdessen wurde der Preis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer angegeben. Die tatsächlichen GKV-relevanten Kosten für Gozetotid basieren jedoch nicht auf dem Preis der Klinikpackung. Die Vergütung der Anwendung von Gozetotid erfolgt stattdessen über eine Kostenpauschale (GOP 40585) in Höhe von 1.100 Euro. Diese wurde zum 1. Oktober 2023 im Zusammenhang mit der Vergütung der zur Indikationsstellung einer Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan nötigen PSMA-PET bei Verwendung eines Ga-68-PSMA-Liganden in den EBM-Katalog aufgenommen [23].

Je nach patientenindividuellen Rahmenbedingungen vor Ort können mit einem Multidosekit Locametz® 1-3 Patienten diagnostiziert werden. In der Kostenpauschale 40585 sind alle Kosten (z.B. Radiomarkierung, Abschreibung des Gallium-Generators, etc.), die bei der Verabreichung von Gozetotid bei einem Patienten anfallen, enthalten.

Die Angaben zu den Apothekenverkaufspreisen und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.06.2024) entnommen [22]. Für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan existiert kein Apothekenabgabepreis, stattdessen wurde der Taxe-Klinik-EK bzw. der Erstattungsbetrag nach § 78 Absatz 3a Arzneimittelgesetz (AMG) angegeben. Die Festbeträge wurden der diesbezüglichen Liste des GKV-Spitzenverbands, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlicht wird (Stand: 01.06.2024) entnommen [24]. Bei der Auswahl der Präparate wurde die jeweils wirtschaftlichste Alternative berücksichtigt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht betrachtet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gozetotid	Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist	PSMA-PET	1	1
Weitere Elemente der vom G-BA definierten gemeinsamen Therapiestrategie (siehe Abschnitt 3.1.1)				
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvivotid-tetraxetan	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	-	-	-
Abirateronacetat	siehe oben	-	-	-
Enzalutamid	siehe oben	-	-	-
Prednison	siehe oben	-	-	-
Prednisolon	siehe oben	-	-	-
Degarelix	siehe oben	-	-	-
Buserelin	siehe oben	-	-	-
Goserelin	siehe oben	-	-	-
Leuprorelin	siehe oben	-	-	-
Triptorelin	siehe oben	-	-	-
Best supportive care	siehe oben	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		unterschiedlich	unterschiedlich	unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat	siehe oben	-	-	-
Enzalutamid	siehe oben	-	-	-
Cabazitaxel	siehe oben	-	-	-
Olaparib	siehe oben	-	-	-
Prednison	siehe oben	-	-	-
Prednisolon	siehe oben	-	-	-
Degarelix	siehe oben	-	-	-
Buserelin	siehe oben	-	-	-
Goserelin	siehe oben	-	-	-
Leuprorelin	siehe oben	-	-	-
Triptorelin	siehe oben	-	-	-
Best supportive care	siehe oben	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich
¹⁷⁷ Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PET: Positronen-Emissionstomographie; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gozetotid wird im hier bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet eingesetzt zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist. Hierzu ist nach Applikation des radiomarkierten PSMA-Liganden eine PET-Bildgebung erforderlich.

Gemäß Spruchpraxis des G-BA werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht abgebildet [12, 18].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
PSMA-PET	512,06 € (ohne CT) bzw. 649,61 € (mit CT)
CT: Computertomographie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PET: Positronen-Emissionstomographie; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Vergütung der zur Indikationsstellung einer Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan nötigen PSMA-PET wurden zwei neue GOP in den EBM-Katalog aufgenommen. Die GOP 34720 (512,06 Euro) ist berechnungsfähig, wenn aus demselben Quartal bereits diagnostische Computertomographie (CT)-Untersuchungen vorliegen, die für die empfohlene Schwächungskorrektur herangezogen werden können. Bei Durchführung einer PSMA-PET mit zusätzlicher diagnostischer CT kann die GOP 34721 (649,61 Euro) abgerechnet werden [23].

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Gozetotid	Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist	PSMA-PET	512,06 € (ohne CT) bzw. 649,61 € (mit CT)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
-	-	-	-
CT: Computertomographie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PET: Positronen-Emissionstomographie; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen			

Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Cabazitaxel [5] wird als Infusion verabreicht. Für die Herstellung dieser zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung fallen gemäß „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der AMPPreisV)“ („Hilfstaxe“) Kosten in Höhe von 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung an [25].

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Gozetotid	Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist	Abrechnung über EBM GOP 40585 (siehe Abschnitt 3.3.3): 1.100,00 €	Abrechnung über EBM GOP 34720 bzw. 34721 (siehe Abschnitt 3.3.4): 512,06 (ohne CT) bzw. 649,61 (mit CT)	0 €	Abrechnung über EBM GOP 40585 sowie 34720 bzw. 34721 (siehe Abschnitte 3.3.3/3.3.4): 1.612,06 € bzw. 1.749,61 €
Weitere Elemente der vom G-BA definierten gemeinsamen Therapiestrategie (siehe Abschnitt 3.1.1)					
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetra xetan	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	15.420,00 € - 92.520,00 €	-	0 €	15.420,00 € - 92.520,00 €
LHRH-Analogon	siehe oben	1.283,70 € - 2.230,96 €	0 €	0 €	1.283,70 € - 2.230,96 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon					
Abirateronacetat	siehe oben	1.456,96 €	0 €	0 €	1.456,96 €
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	55,85 € - 70,19 €	0 €	0 €	55,85 € - 70,19 €
LHRH-Analogon	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben
Enzalutamid + LHRH-Analogon					
Enzalutamid	siehe oben	40.687,07 €	0 €	0 €	40.687,07 €
LHRH-Analogon	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben
(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtraxetan + ADT +/- ARPI					
Summe					16.703,70 € - 135.438,03 €
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon					
Abirateronacetat	siehe oben	1.456,96 €	0 €	0 €	1.456,96 €
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	55,85 € - 70,19 €	0 €	0 €	55,85 € - 70,19 €
LHRH-Analogon	siehe oben	1.283,70 € - 2.230,96 €	0 €	0 €	1.283,70 € - 2.230,96 €
Summe					2.796,51 € - 3.758,11 €
Enzalutamid + LHRH-Analogon					
Enzalutamid	siehe oben	40.687,07 €	0 €	0 €	40.687,07 €
LHRH-Analogon	siehe oben	1.283,70 € - 2.230,96 €	0 €	0 €	1.283,70 € - 2.230,96 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Summe					41.970,77 € - 42.918,03 €
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon					
Cabazitaxel	siehe oben	19.021,51 €	0 €	1.740,00 €	20.761,51 €
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	55,85 € - 70,19 €	0 €	0 €	55,85 € - 70,19 €
Summe					20.817,36 € - 20.831,70 €
Olaparib + LHRH-Analogon					
Olaparib	siehe oben	58.564,51 €	0 €	0 €	58.564,51 €
LHRH-Analogon	siehe oben	1.283,70 € - 2.230,96 €	0 €	0 €	1.283,70 € - 2.230,96 €
Summe					59.848,21 € - 60.795,47 €
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
¹⁷⁷ Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; ADT: Androgendeprivationstherapie; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; CT: Computertomographie; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen					

Eine Excel-Datei mit der Berechnung der Jahrestherapiekosten ist in Modul 5 hinterlegt [26].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Kontraindikationen und Patientenpräferenzen

Gemäß Fachinformation von Gozetotid bestehen als Kontraindikationen die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder einen der Bestandteile des markierten radioaktiven Arzneimittels [1]. Hiervon sind keine wesentlichen Einflüsse auf die Versorgungsanteile von Gozetotid zu erwarten.

Daten zu Patientenpräferenzen hinsichtlich einer Diagnostik mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid liegen derzeit nicht vor, sodass keine diesbezügliche Aussage zu den Versorgungsanteilen getroffen werden kann. Therapieabbrüche sind im Falle der Anwendung nicht relevant, da die Gabe von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid einmalig vor der PSMA-gerichteten Bildgebung erfolgt.

Versorgungssituation mit anderen Arzneimitteln

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt 1.870 bis 2.759 GKV-Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4). Dies stellt jedoch nur das Potenzial der für den Einsatz von Gozetotid in Frage kommenden Patienten dar. Im Versorgungsalltag ist aufgrund verschiedener, im Folgenden beschriebener Faktoren von einer deutlich geringeren Anzahl von Patienten auszugehen, die Gozetotid in der vorliegenden Erstattungssituation (siehe unten) erhalten.

Bis zur Zulassung des vorliegend zu bewertenden Arzneimittels Gozetotid [1] bestand bereits die Möglichkeit, PSMA-gerichtete Radioliganden aus Eigenherstellung (bspw. ⁶⁸Ga- bzw. ¹⁸F-basiert) zur Diagnostik einzusetzen. Diese finden auch weiterhin Anwendung. Etwaige Auswirkungen auf die Versorgungsanteile von Gozetotid können nicht valide hergeleitet werden.

Die für die Erstattung von Gozetotid relevante Kostenpauschale GOP 40585 ist an die GOP 34720 bzw. 34721 (PSMA-PET bzw. PSMA-PET/CT) gekoppelt, die wiederum an die Indikationsstellung einer Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan gebunden ist. Ungeachtet dessen ist im Versorgungsalltag jedoch davon auszugehen, dass nach Diagnosestellung mit Gozetotid auch eine Therapie mit zulassungsfreien patientenindividuellen

Eigenherstellungen von Lutetium-177-PSMA nach § 13 Abs. 2b AMG durch nuklearmedizinische Zentren erfolgt. Darüber hinaus können patientenindividuelle Umstände dazu führen, dass trotz festgestellter PSMA-Positivität keine Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan erfolgt, sondern alternative Wirkstoffe z.B. der zVT eingesetzt werden. Weiterhin ist zu erwarten, dass Gozetotid auch als Diagnostikum für zukünftig verfügbare PSMA-gerichtete Therapien auch von anderen Herstellern eingesetzt werden wird.

In der Gesamtsicht kann der erwartete Versorgungsanteil von Gozetotid derzeit nicht abschließend quantifiziert werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Gemäß Fachinformation [1] sollte Gozetotid nur von geschulten medizinischen Fachkräften mit technischer Kompetenz in der Verwendung und Handhabung nuklearmedizinischer Diagnostika und nur in einer speziellen nuklearmedizinischen Einrichtung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation). Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, ihr Transport und ihre Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde. Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor Strahlung und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

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

Da der erwartete Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels derzeit nicht abschließend quantifiziert werden kann, können keine validen Angaben hinsichtlich sich ändernder Jahrestherapiekosten gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Sämtliche in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 verwendeten Quellen wurden gezielt recherchiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locametz® 25 Mikrogramm Kit. Stand: März 2024; 2024.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Pluvicto®. Stand: März 2024; 2024.
3. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 24.06.2024.
4. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2024; 2024. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 24.06.2024.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: März 2023); 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 24.06.2024.
6. AstraZeneca AB. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 24.06.2024.
7. Ferring Arzneimittel GmbH. Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: März 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 24.06.2024.
8. APOGEPHA Arzneimittel GmbH. Fachinformation Profact® Depot 9,45 mg. Stand: März 2020; 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 24.06.2024.
9. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 10,8 mg. Stand: März 2024; 2024. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 24.06.2024.
10. ratiopharm GmbH. Fachinformation Leuprolin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat. Stand: April 2024, Version 5; 2024. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 24.06.2024.
11. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 22,5 mg. Stand: August 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 24.06.2024.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom. BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). Vom 3. Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.
13. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Decortin® Tabletten. Stand: Februar 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.

14. Dermapharm AG. Fachinformation Dermosolon® Tabletten. Stand: April 2021; 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 24.06.2024.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation). Vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab). Vom 20. Mai 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_TrG.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Entrectinib (solide Tumore; Histologieunabhängig). Vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7324/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-559_TrG.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Pankreas, BRCA1/2-Mutationen, Erhaltungstherapie). Vom 3. Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7573/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-581_TrG.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.
19. Advanced Accelerator Applications. Clinical Study Report. VISION: An international, prospective, open-label, multicenter, randomized phase 3 study of 177Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC); 2021.
20. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2017; 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 09.06.2024.

21. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5):303-11; discussion 312-3.
22. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe Online 4.0. Stand: 01.06.2024; 2024. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, aufgerufen am 09.06.2024.
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf, aufgerufen am 09.06.2024.
24. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGBV sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 01.06.2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Festbeträge/2024/festbeträge-20240601.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 24.06.2024.
25. 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). Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)). Vom 2. Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.
26. Novartis Pharma GmbH. Excel-Datei zur Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Aus der Fachinformation von Gozetotid [1] ergeben sich folgende Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid beträgt 1,8 – 2,2 MBq/kg Körpergewicht, mit einer Mindestdosis von 111 MBq bis zu einer Höchstdosis von 259 MBq.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung/Nierenfunktionsstörung im Endstadium gibt es keine Daten zu Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung als nicht erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Gozetotid in der pädiatrischen Population für die Identifizierung von PSMA-positiven Läsionen bei Prostatakrebs.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel zur Mehrfachverwendung ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss vor der Verabreichung am Patienten rekonstituiert und radioaktiv markiert werden.

Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung muss die Gallium- (^{68}Ga) Gozetotid-Lösung als langsame intravenöse Injektion verabreicht werden. Ein lokales Paravasat, das zu einer unbeabsichtigten Strahlenbelastung des Patienten sowie zu Bildgebungsartefakten führen kann, muss vermieden werden. Nach der Injektion sollte eine intravenöse Spülung mit steriler 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgen, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis verabreicht wurde.

Die Gesamtradioaktivität in der Spritze muss unmittelbar vor und nach der Verabreichung an den Patienten mit einem Dosiskalibrator überprüft werden. Der Dosiskalibrator muss kalibriert sein und internationalen Standards entsprechen. Die Anweisungen zum Verdünnen der Gallium- (^{68}Ga) Gozetotid-Lösung müssen befolgt werden (siehe Abschnitt 12).

Hinweise zur Vorbereitung des Patienten sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

Hinweise zur Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Bildgebung

Die PET-Bildgebung mit Gallium- (^{68}Ga) Gozetotid erfolgt durch Scannen des gesamten Körpers, beginnend mit der Mitte des Oberschenkels bis zur Schädelbasis. Die PET-Aufnahmen sollten 50 bis 100 Minuten nach der intravenösen Gabe der Gallium- (^{68}Ga) Gozetotid-Lösung akquiriert werden.

Um die bestmögliche Bildqualität zu erzielen, sind die Startzeit und die Dauer der Bilderfassung an die verwendeten Geräte, den Patienten und die Tumormerkmale anzupassen.

Die Durchführung einer CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) zur Schwächungskorrektur wird empfohlen.

Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen der Bestandteile des markierten radioaktiven Arzneimittels.

Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenexposition durch den voraussichtlichen Nutzen gerechtfertigt sein. Es sollte in jedem Fall die geringstmögliche Aktivität verabreicht werden, mit der sich die gewünschte diagnostische Information ermitteln lässt.

Derzeit gibt es keine Outcome-Daten, die Aufschluss über das weitere Management von Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung geben, wenn PSMA PET/CT für das primäre Staging verwendet wird.

Die Erfahrung in der Anwendung von Gallium-⁶⁸Ga-)Gozetotid-PET zur Selektion von Patienten für eine PSMA-basierte Therapie ist begrenzt auf Patienten mit progredientem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden, und auf die Selektion von Patienten zur Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann nicht für andere Arten der PSMA-basierten Therapie und Patienten mit mCRPC und abweichenden Vorbehandlungen verallgemeinert werden.

Strahlenrisiko

Gallium-⁶⁸Ga-)Gozetotid trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenbelastung eines Patienten bei, die wiederum mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert ist. Bei der Handhabung, Rekonstitution und Radiomarkierung sind sichere Verfahren zu gewährleisten, um Patienten und medizinisches Fachpersonal vor unbeabsichtigter Strahlenexposition zu schützen (siehe Abschnitte 6.6 und 12).

Auswertung der Gallium-⁶⁸Ga-)Gozetotid-Bilder

PET-Aufnahmen mit Gallium-⁶⁸Ga-)Gozetotid sollten mittels visueller Auswertung interpretiert werden. Der Verdacht auf maligne Läsionen basiert auf der Aufnahme von Gallium-⁶⁸Ga-)Gozetotid im Vergleich zum Hintergrundgewebe. Die Aufnahme von Gallium-⁶⁸Ga-)Gozetotid ist nicht spezifisch für Prostatakrebs, sondern kann auch in gesundem Gewebe (siehe Abschnitt 5.2), bei anderen Krebsarten und bei nicht-malignen Prozessen auftreten, was möglicherweise zu falsch positiven Ergebnissen führt. Eine moderate bis hohe physiologische Aufnahme von PSMA wurde in den Nieren, in den Tränendrüsen, in der Leber, in den Speicheldrüsen und in der Harnblasenwand beobachtet. Falsch positive Ergebnisse schließen Nierenzellkarzinome, Leberzellkarzinome, Brustkrebs, Lungenkrebs, gutartige Knochenerkrankungen (z. B. Morbus Paget), pulmonale Sarkoidose/Granulomatose, Gliome, Meningeome, Paragangliome und Neurofibrome ein, sind aber nicht auf diese beschränkt. Ganglien können Lymphknoten vortäuschen.

Die diagnostische Leistung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid kann durch den PSA-Spiegel im Serum, zielgerichtete Behandlungen des AR, das Krankheitsstadium und die Größe der malignen Lymphknoten beeinflusst werden (siehe Abschnitt 5.1).

PET-Aufnahmen mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid sollten nur durch Fachpersonal interpretiert werden, das in der Interpretation von PET-Aufnahmen mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid geschult wurde. Die Befunde der PET-Bildgebung mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid sollten immer im Zusammenhang mit anderen diagnostischen Methoden (einschließlich Histopathologie) interpretiert und durch diese bestätigt werden, bevor eine Änderung der Behandlung des Patienten initiiert wird.

Vorbereitung des Patienten

Die Patienten sollten vor der Verabreichung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid gut hydriert sein und aufgefordert werden, unmittelbar vor und in den ersten Stunden nach der Bildaufnahme häufig zu urinieren, um die Strahlenbelastung zu verringern.

Spezielle Warnhinweise

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 28,97 mg Natrium pro Injektion, entsprechend 1,5 % der von der World Health Organization (WHO) für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Saurer pH-Wert und Paravasation

Der niedrige pH-Wert von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid kann nach der Verabreichung zu Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Eine versehentliche Paravasation kann aufgrund des sauren pH-Werts der Lösung zu einer lokalen Reizung führen. Paravasationen sollten entsprechend den Richtlinien der Einrichtung behandelt werden.

Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Wechselwirkungsstudien deuten nicht darauf hin, dass Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid in klinisch relevantem Maß mit anderen Arzneimitteln in Wechselwirkung tritt (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Gozetotid ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid bei Frauen vor. Mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um seine Wirkung auf die weibliche Reproduktion und die embryofetale Entwicklung zu beurteilen. Allerdings können alle radioaktiven Arzneimittel, so auch Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid, potenziell eine Schädigung des Fötus verursachen.

Stillzeit

Gozetotid ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Zu den Wirkungen von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling oder auf die Milchbildung liegen keine Daten vor. Mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid wurden keine tierexperimentellen Studien zur Laktation durchgeführt.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid auf die Fertilität beim Menschen vor.

Fachinformation Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

[...]

Fachinformation Abschnitt 4.9 Überdosierung

Falls im Rahmen der Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid eine zu hohe Strahlendosis verabreicht wurde, sollte die vom Patienten aufgenommene Strahlendosis nach Möglichkeit reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch Hydrierung und häufige Blasenentleerung erhöht wird. Es kann hilfreich sein, die verabreichte wirksame Strahlendosis abzuschätzen.

[...]

Fachinformation Abschnitt 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**Fachinformation Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Gentisinsäure

Natriumacetat-Trihydrat

Natriumchlorid

Fachinformation Abschnitt 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 und 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Fachinformation Abschnitt 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 1 Jahr.

Nach der Rekonstitution und der Radiomarkierung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch über 6 Stunden bei 30 °C gezeigt (siehe Abschnitt 6.4). Aufrecht stehend lagern.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden, außer die Methoden zum Öffnen, Rekonstituieren, Radiomarkieren oder Verdünnen schließen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Sofern nicht sofort angewendet, ist der Anwender für die Zeitdauer und Bedingungen der Lagerung nach Herstellung verantwortlich.

Fachinformation Abschnitt 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der Rekonstitution unter 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

Fachinformation Abschnitt 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gozetotid wird als Kit für die Herstellung des radioaktiven Arzneimittels Gallium-^(68Ga-)Gozetotid-Injektionslösung zur Mehrfachverwendung bereitgestellt (siehe Abschnitte 2 und 3). Gozetotid enthält eine Durchstechflasche zu 10 ml aus Typ-I-Plus-Glas, verschlossen mit einem Gummistopfen und versiegelt mit einer Flip-off Schutzkappe.

Fachinformation Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, ihr Transport und ihre Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Strahlenschutzvorkehrungen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist nur für die Herstellung der Gallium-^(68Ga-)Gozetotid-Injektionslösung bestimmt und darf ohne die vorherigen Zubereitungsschritte dem Patienten nicht direkt verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 12).

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Vor der Rekonstitution ist der Inhalt von Gozetotid nicht radioaktiv. Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung muss eine effektive Abschirmung der Strahlung der Gallium-^(68Ga-)Gozetotid-Injektionslösung aufrechterhalten werden (siehe Abschnitt 3).

Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung enthält Gozetotid eine sterile Injektionslösung mit Gallium-^(68Ga-)Gozetotid mit einer Aktivität von bis zu 1 369 MBq. Die Gallium-^(68Ga-)Gozetotid-Injektionslösung enthält außerdem Salzsäure, die aus der Gallium-68-Chloridlösung stammt.

Gallium-^(68Ga-)Gozetotid-Injektionslösung ist eine sterile, klare, farblose Lösung zur intravenösen Verabreichung frei von ungelösten Bestandteilen. Ihr pH-Wert liegt zwischen 3,2 und 6,5.

Bei der Entnahme und Verabreichung von Gallium-^(68Ga-)Gozetotid-Injektionslösung sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Die Anwendung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition des Anwenders auf ein Minimum beschränkt wird. Eine effektive Abschirmung der Strahlung ist zwingend erforderlich.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit der Durchstechflasche beeinträchtigt wird, darf es nicht verwendet werden.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

[...]

Fachinformation Abschnitt 12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Methode der Zubereitung

Schritt 1: Rekonstitution und Radiomarkierung

Gozetotid ermöglicht die direkte Zubereitung der Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid-Injektionslösung mit dem Eluat aus einem der folgenden Generatoren (spezifische Hinweise für die Verwendung der jeweiligen Generatoren siehe unten):

- GalliaPharm Germanium-68/Gallium-68-($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -)Generator von Eckert & Ziegler
- Galli Ad Germanium-68/Gallium-68-($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -)Generator von IRE ELiT

Die Gebrauchsanweisung des Herstellers des $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generators ist ebenfalls zu beachten.

Die Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid-Injektionslösung muss unter folgenden aseptischen Bedingungen zubereitet werden:

- a) Lösen Sie die Schutzkappe der Gozetotid-Durchstechflasche und wischen Sie das Septum mit einem geeigneten Antiseptikum ab; lassen Sie dann das Septum trocknen.
- b) Durchstechen Sie das Septum der Gozetotid -Durchstechflasche mit einer sterilen Nadel, die an einen sterilen 0,2- μm -Lüftungsfiter angeschlossen ist, um den atmosphärischen Druck innerhalb der Durchstechflasche während der Rekonstitution aufrechtzuerhalten. Stellen Sie die Gozetotid -Durchstechflasche in ein Behältnis mit Bleiabschirmung.

Befolgen Sie die generatorspezifische Vorgehensweise für die Rekonstitution und Radiomarkierung wie in Tabelle 5 und in den Abbildungen 1 und 2 auf Seite 6 dargestellt. Fahren Sie dann mit Schritt 2 fort.

Schritt 2: Inkubation

- a) Die Gozetotid -Durchstechflasche in senkrechter Position bei Raumtemperatur (20 bis 30°C) über mindestens 5 Minuten inkubieren, ohne zu schütteln oder zu rühren.
- b) Messen Sie nach 5 Minuten die Gesamtradioaktivität in der Durchstechflasche mit der Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung mit einem Dosiskalibrator und notieren Sie das Ergebnis.
- c) Führen Sie Qualitätskontrollen entsprechend den empfohlenen Methoden durch, um die Einhaltung der Spezifikationen zu überprüfen (siehe Schritt 3).
- d) Lagern Sie die Gozetotid -Durchstechflasche mit der Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung bis zur Anwendung senkrecht in einem Behältnis mit Bleiabschirmung bei unter 30°C.
- e) Nach Zugabe von Gallium-68-Chlorid zur Gozetotid -Durchstechflasche muss die Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung innerhalb von 6 Stunden verwendet werden.

Schritt 3: Spezifikationen und Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrollen in Tabelle 6 sind zum Schutz vor Strahlung hinter einer Bleiglas-Abschirmung durchzuführen.

Führen Sie zur Bestimmung der Markierungseffizienz der Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung eine Dünnschichtchromatographie (ITLC) durch.

Verwenden Sie hierfür ITLC-Silikagel (SG)-Streifen und Ammoniumacetat 1M: Methanol (1:1 V/V) als mobile Phase.

ITLC-Methode

- a) Den ITLC-SG-Streifen bis zu einem Abstand von 6 cm vom Startpunkt aus (d. h. bis 7 cm vom unteren Rand des ITLC-Streifens aus) entwickeln lassen.
- b) Scannen Sie den ITLC-SG-Streifen mit einem radiometrischen ITLC-Scanner.
- c) Berechnen Sie die Markierungseffizienz durch Integration der Peaks auf dem Chromatogramm. Das rekonstituierte und radiomarkierte Produkt darf nicht verwendet werden, wenn der Prozentanteil (%) des nicht-komplexierten Gallium-68 höher als 3 % liegt.

Die Vorgaben für den Retentionsfaktor (Rf) lauten wie folgt:

- Nicht-komplexiertes ^{68}Ga , Rf = 0 bis 0,2;
- Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid, Rf = 0,8 bis 1

Schritt 4: Verabreichung

- a) Bei der Entnahme und Verabreichung von Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid-Injektionslösung sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen und Vorkehrungen zum Strahlenschutz zu treffen (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).
- b) Vor der Anwendung ist die zubereitete Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid-Injektionslösung zum Schutz vor Strahlung hinter einer Bleiglas-Abschirmung einer Sichtprüfung zu unterziehen. Es dürfen nur klare, farblose Lösungen, die frei von ungelösten Bestandteilen sind, verwendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).
- c) Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung kann die Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid-Injektionslösung mit Wasser für Injektionszwecke oder mit Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) bis zu einem finalen Volumen von 10 ml verdünnt werden. Für den Galli Ad Generator von IRE ELiT muss auf ein Mindestvolumen von 4 ml verdünnt werden, um die Osmolalität zu reduzieren.
- d) Vor der Verabreichung ist die zubereitete Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid-Injektionslösung mit einer Einzeldosis-Spritze mit steriler Nadel (Größe 21G – 23G) und Schutzabschirmung aseptisch zu entnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).
- e) Die Gesamtradioaktivität in der Spritze muss unmittelbar vor und nach der Verabreichung von Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid an den Patienten mit einem Dosiskalibrator überprüft werden. Der Dosiskalibrator muss kalibriert sein und internationalen Standards entsprechen (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 3-17: Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Generator GalliaPharm von Eckert & Ziegler und dem Generator Galli Ad von IRE ELiT

Verwendung des Generators GalliaPharm von Eckert & Ziegler	Verwendung des Generators Galli Ad von IRE ELiT
<ul style="list-style-type: none"> • Verbinden Sie das männliche Luer-Lock der Auslassleitung des Generators mit einer sterilen Elutionsnadel (Größe 21 G – 23 G). • Verbinden Sie die Gozetotid -Durchstechflasche direkt mit der Auslassleitung des Generators, indem Sie die Elutionsnadel durch das Gummiseptum stechen. • Eluieren Sie direkt aus dem Generator in die Gozetotid -Durchstechflasche. 	
Die Elution kann entweder manuell oder mit einer Pumpe entsprechend der Gebrauchsanweisung des Herstellers erfolgen.	Um die Elution zu starten, schließen Sie die Gozetotid -Durchstechflasche über die Ventalnadel mit dem sterilen 0,2-µm-Lüftungsfiter mit einer sterilen Nadel (Größe 21G – 23G) an eine vakuumierte Durchstechflasche (25 ml Mindestvolumen) oder eine Pumpe an.
Rekonstituieren Sie das lyophilisierte Pulver mit 5 ml Eluat.	Rekonstituieren Sie das lyophilisierte Pulver mit 1,1 ml Eluat.
Nach Abschluss der Elution trennen Sie die Gozetotid -Durchstechflasche vom Generator, indem Sie die Elutionsnadel und die Ventalnadel mit dem sterilen 0,2-µm-Lüftungsfiter aus dem Gummiseptum ziehen. Drehen Sie dann die Gozetotid -Durchstechflasche einmal um und stellen Sie sie senkrecht ab.	Nach Abschluss der Elution ziehen Sie zuerst die sterile Nadel aus der vakuumierten Durchstechflasche oder trennen Sie die Vakuumpumpe ab, um in der Gozetotid -Durchstechflasche atmosphärischen Druck aufzubauen. Trennen Sie dann die Gozetotid -Durchstechflasche vom Generator, indem Sie sowohl die Elutionsnadel als auch die Ventalnadel mit dem sterilen 0,2-µm-Lüftungsfiter aus dem Gummiseptum ziehen.
ml: Milliliter; µm: Mikrometer.	

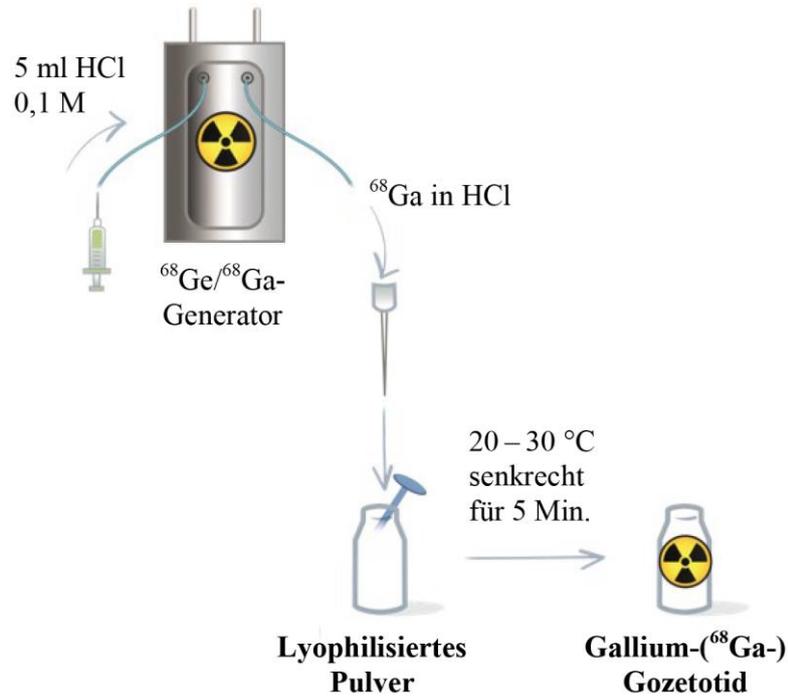


Abbildung 6: Vorgehensweise für die Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Generator GalliaPharm von Eckert & Ziegler

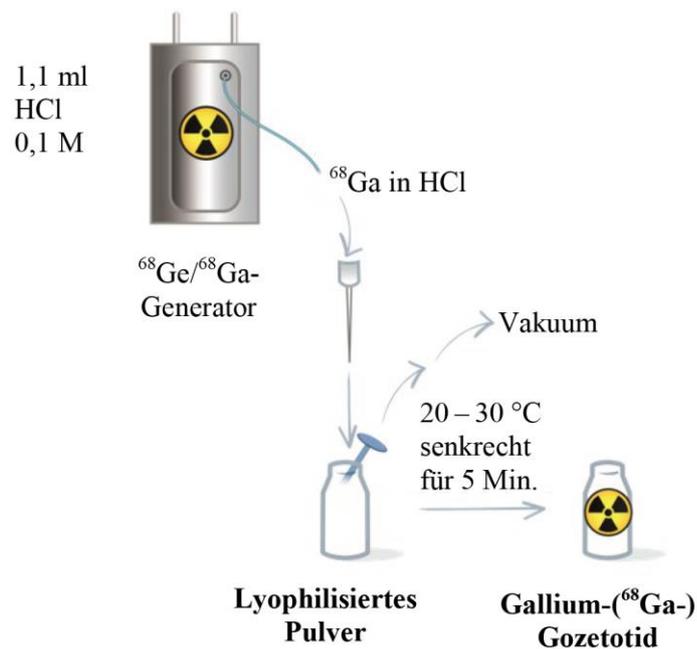


Abbildung 7: Vorgehensweise für die Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Generator Galli Ad von IRE ELiT

Tabelle 3-18: Spezifikationen für die Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung

Test	Freigabekriterien	Methode
Aussehen	Klar, farblos, ohne ungelöstes Material	Sichtprüfung
pH-Wert	3,2 bis 6,5	pH-Indikatorstreifen
Markierungseffizienz	Nicht-komplexiertes ⁶⁸ Ga ≤ 3 %	Dünnschichtchromatographie (ITLC, Details siehe unten)

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Aus dem European Public Assessment Report (EPAR) bzw. der Produktinformation von Gozetotid [2] ergeben sich folgende Bedingungen für das Inverkehrbringen:

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

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

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

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

Aus dem EPAR bzw. der Produktinformation von Gozetotid [2] ergeben sich folgende Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Vor dem Inverkehrbringen von Gozetotid in jedem Mitgliedstaat muss sich der MAH mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten sowie aller weiteren Aspekte des Programms, einigen.

Ziel des Schulungsprogramms ist es, das Risiko von Fehlern bei der Interpretation der PET-Bildgebung zu reduzieren.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Gozetotid vermarktet wird, Ärzte, die voraussichtlich Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid anwenden werden und die zur Interpretation von PET-Scans in ihrem Land qualifiziert sind, Zugriff auf Schulungsmaterial zur Eigenschulung haben, um das Risiko von Fehlern bei der Interpretation der PET-Bildgebung zu reduzieren.

Das Schulungsmaterial zu Gozetotid für Fachpersonal [Interpretationstraining zur Bildgebung mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid] enthält die folgenden Kernelemente:

- Einführung zu Gallium-⁶⁸Ga-Gozetotid
- Biochemische Grundlagen
 - Chemische Struktur
 - PSMA
 - Mechanismus der Aufnahme
- Anwendung am Patienten und Scan-Protokoll
 - Vorbereitung des Patienten
 - Empfehlungen zur Injektion
 - Protokollierung des Scans
- Auswertung der Bildgebung und Richtlinien zur Interpretation
 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Gozetotid
 - Richtlinien und praktische Tipps
 - Visuelle Bewertungsskaleneinteilung für PSMA
- PSMA PET im Zusammenhang mit anderen bildgebenden Verfahren und der Histopathologie
- Interpretation von Gallium-⁶⁸Ga-Gozetotid PET-Aufnahmen unter verschiedenen Anwendungsszenarien und umfassende Fallstudienberichte (Fallstudien mit Bildinterpretation durch einen Experten und ausgewählter ergänzender Videos)
 - Physiologische Verteilung von Gallium-⁶⁸Ga-Gozetotid
 - Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor der initialen kurativen Therapie
 - Verdacht auf ein PCa-Rezidiv bei Patienten mit steigendem Spiegel des PSA im Serum nach einer initialen kurativen Therapie (einschließlich von Fällen mit und ohne vorausgehender Injektion von Furosemid)
 - Identifizierung von Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven, mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist
 - Seltene Lokalisierungen
 - PSMA-Expression in anderen malignen Tumoren
 - Fallstricke
- Test zur Eigenbewertung

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Im EPAR von Gozetotid [3] sind folgende Maßnahmen zur Risikominimierung angegeben:

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fehler bei der Interpretation der PET-Bildgebung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.2, 4.4 der Fachinformation</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <i>Schulungsmaterial für Ärzte</i> Eine Online-Schulung oder/und eine persönliche Schulung (wenn eine Online-Schulung nicht möglich ist) zur Bildinterpretation, die folgende Informationen enthält:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biochemische Grundlagen • Anwendung am Patienten und Scan-Protokoll • Auswertung der Bildgebung und Richtlinien zur Interpretation • PSMA PET im Zusammenhang mit anderen bildgebenden Verfahren und der Histopathologie • Interpretation von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid PET-Aufnahmen unter verschiedenen • Anwendungsszenarien und umfassende Fallstudienberichte (Fallstudien mit Bildinterpretation • durch einen Experten und ausgewählter ergänzender Videos) • Test zur Eigenbewertung 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Berichten unerwünschter Ereignisse und die Signalerkennung hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: PASS – Ärztebefragung zu Wissen und Verständnis, um die Effektivität des Schulungsmaterials zu bewerten</p>
<p>⁶⁸Ga: Gallium-68; PASS: Post-Authorization Safety Study; PET: Positronen-Emissionstomographie; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen</p>		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Weitere Anforderungen bestehen nicht.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Alle in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert. Es erfolgte keine systematische Literaturrecherche.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locametz[®] 25 Mikrogramm Kit. Stand: März 2024; 2024.
2. European Medicines Agency. Locametz: EPAR - Product information. Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2023. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/locametz-epar-product-information_de.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.

3. European Medicines Agency. Assessment report. Locametz. International non-proprietary name: gozetotide. Procedure No. EMEA/H/C/005488/0000; 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/locametz-epar-public-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 24.06.2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Rekonstitution und Radiomarkierung	„Dieses Arzneimittel zur Mehrfachverwendung ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss vor der Verabreichung am Patienten rekonstituiert und radioaktiv markiert werden.“ (S. 1, „Art der Anwendung“)	ja
2	Qualitätskontrolle	„Führen Sie zur Bestimmung der Markierungseffizienz der Gallium-(68Ga-)Gozetotid-Injektionslösung eine Dünnschichtchromatographie (ITLC) durch.“ (S. 6, „Methode der Zubereitung“)	ja
3	Prüfung der Gesamtradioaktivität	„Die Gesamtradioaktivität in der Spritze muss unmittelbar vor und nach der Verabreichung an den Patienten mit einem	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Dosiskalibrator überprüft werden.“ (S. 1, „Art der Anwendung“)	
4	Intravenöse Spülung	„Nach der Injektion sollte eine intra-venöse Spülung mit steriler 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgen, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis verabreicht wurde.“ (S. 1, „Art der Anwendung“)	ja
5	PET-Bildgebung	„Die PET-Bildgebung mit Gallium-(68Ga-)Gozetotid erfolgt durch Scannen des gesamten Körpers, beginnend mit der Mitte.“ (S. 3, „Identifikation von Patienten“)	ja
6	CT- oder MRT-Bildgebung	„Die Durchführung einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zur Schwächungskorrektur wird empfohlen.“	nein
⁶⁸ Ga: Gallium-68; CT: Computertomographie; ITLC: Dünnschichtchromatographie; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissionstomographie			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist März 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM-Version 2. Quartal 2024 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locametz® 25 Mikrogramm Kit. Stand: März 2024; 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf, aufgerufen am 09.06.2024.