

Gozetotid (Prostatakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of several colored segments. The top segment is dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white. Below this bar is a row of 18 smaller, lighter blue and grey rectangular blocks of varying shades.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-76

Version: 1.0

Stand: 10.10.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1866

DOI: 10.60584/A24-76

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Gozetotid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.07.2024

Interne Projektnummer

A24-76

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-76>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gozetotid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-76>.

Schlagwörter

Gozetotid, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT03511664

Keywords

Gozetotide, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT03511664

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Udo Ehrmann.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V. für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V. war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Christiane Balg
- Tatjana Hermanns
- Ana Liberman
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Gozetotid ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Gozetotid ist nach Radiomarkierung mit Gallium-68 angezeigt für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA)positiven Läsionen durch Positronenemissionstomografie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Gozetotid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.22
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.25
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.25
I 3.2 Studiencharakteristika	I.26
I 3.2.1 Studiendesign	I.30
I 3.2.2 Einschränkungen der Studie VISION.....	I.33
I 3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung.....	I.35
I 3.2.4 Patientencharakteristika	I.36
I 3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer	I.39
I 3.2.6 Folgetherapien.....	I.42
I 3.2.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.44
I 3.2.8 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.44
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.45
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.45
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.49
I 4.3 Ergebnisse	I.52
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.59
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.60
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.60
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.64
I 6 Literatur	I.68
I Anhang A Suchstrategien.....	I.70
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.71
I Anhang B.1 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen von Gozetotid.....	I.71

I Anhang B.2 Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie vs. ADT + patientenindividueller Therapie	I.78
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....	I.85
I Anhang C.1 Gesamtüberleben.....	I.85
I Anhang C.2 Morbidität.....	I.87
I Anhang C.3 Nebenwirkungen	I.92
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.100

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Gozetotid.....	I.9
Tabelle 3: Gozetotid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Gozetotid.....	I.23
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie.....	I.26
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie	I.27
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie	I.29
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie	I.36
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie	I.37
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie.....	I.40
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie.....	I.42
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie	I.44
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie.....	I.46
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie	I.50
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie.....	I.53
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid	I.61

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lutetium-177 + ADT im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid	I.64
Tabelle 18: Gozetotid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.66
Tabelle 19: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu Nebenwirkungen (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid)	I.71
Tabelle 20: Ergänzend dargestellte UEs nach SOC/PT (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid)	I.72
Tabelle 21: Ergänzend dargestellte SUEs nach SOC/PT (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid)	I.74
Tabelle 22: Ergänzend dargestellte schwere UEs (CTCAE ≥ 3) nach SOC/PT (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid)	I.75
Tabelle 23: Ergänzend dargestellte AESI des pU (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid)	I.76
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie	I.79
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie	I.82
Tabelle 26: Häufige schwere UEs(CTCAE Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie	I.83
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie	I.84

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie VISION, Gesamtpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021).....	I.85
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)	I.86
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum kombinierten Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse (exklusive Todesfälle), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)	I.87
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt neuer symptomatischer Knochenbruch, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021).....	I.88
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rückenmarkskompression, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021).....	I.89
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)	I.90
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021).....	I.91
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (exklusive symptomatischer skelettbezogener Ereignisse), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021).....	I.92
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs ([CTCAE-Grad ≥ 3]; exklusive symptomatischer skelettbezogener Ereignisse), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)	I.93
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)	I.94
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myelosuppression (SMQ, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021).....	I.95
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundtrockenheit (PT, UEs), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)	I.96
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021).....	I.97
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021).....	I.98
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektion (PT, UEs), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021).....	I.99

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	Adverse Event of special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gozetotid	Gallium-(⁶⁸ GA-)Gozetotid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
Lutetium-177	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat
mCRPC	Metastatic castration-resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
PET	Positronenemissionstomografie
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rPFS	radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Gozetotid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens des Diagnostikums Gozetotid für die Detektion von Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen durch Positronenemissionstomografie (PET). Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Ziel der Diagnostik ist die Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist. Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten eine bestehende konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) fortgeführt wird.

Gozetotid wird für die Detektion von PSMA-positiven Läsionen durch PET vor dem Gebrauch mit Gallium-68 radioaktiv markiert.

Zur besseren Lesbarkeit wird der (erste bzw. einzige bisher zugelassene) auf PSMA abzielende Wirkstoff (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat im Folgenden als Lutetium-177 bezeichnet. Die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden, mit Lutetium-177 in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs war bereits Gegenstand der Dossierbewertung A23-01 sowie des zugehörigen Addendums A23-46.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Gozetotid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit einem progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC): Identifizierung ^c von Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist ^d	eine patientenindividuelle Therapie ^{e, f} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ▪ Enzalutamid, ▪ Cabazitaxel, ▪ Olaparib, ▪ Best supportive Care (BSC)^g, unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus
<p>a. Gemäß G-BA kommen zur Beantwortung der Fragestellung grundsätzlich verschiedene Studiendesigns in Betracht, wobei vor allem Strategiedesign, Interaktionsdesign und Anreicherungsdesign zu unterscheiden sind.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei Gozetotid handelt es sich um das erste zugelassene Arzneimittel, das zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, eingesetzt werden kann. Der Vergleich mit einem anderen diagnostischen Test kommt nicht in Betracht.</p> <p>c. Gozetotid wird für die Detektion von PSMA-positiven Läsionen durch PET vor dem Gebrauch mit Gallium-68 radioaktiv markiert.</p> <p>d. (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs, zur Behandlung von Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden</p> <p>e. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von Eintretender Symptomatik o.Ä.). Bei der Erkrankung des mCRPC handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu. Eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie wird vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>g. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸GA-)Gozetotid; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PET: Positronenemissionstomografie; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen</p>	

Aus Sicht des pU handelt es sich bei Gozetotid nicht um ein der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegendes erstattungsfähiges Arzneimittel, für welches auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden kann. Ungeachtet dessen legt der pU ein Dossier vor und bildet darin die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ab.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur diagnostisch-therapeutischen Kette herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Es kommen in der vorliegenden Fragestellung für die Nutzenbewertung grundsätzlich verschiedene RCT-Studiendesigns in Betracht, wobei vor allem Strategiedesign, Interaktionsdesign und Anreicherungsdesign zu unterscheiden sind. Gozetotid ist das einzige zugelassene Diagnostikum für die Detektion von PSMA-positiven Läsionen bei Patienten mit mCRPC. Es handelt sich somit bei der vorliegenden Fragestellung nicht um eine Situation in der ein neues Diagnostikum bzw. ein neuer diagnostischer Test ein etabliertes Diagnostikum ersetzen soll, folglich kommt weder ein Vergleich mit einem anderen Diagnostikum bzw. diagnostischen Test in Betracht noch ist die ergänzende Berücksichtigung einer Konkordanzfragestellung möglich.

Studienpool und Studiendesign

Die Studie VISION ist eine offene RCT, in der Lutetium-177 unter Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividueller Therapie gegenüber der alleinigen Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividueller Therapie verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit progredientem mCRPC und einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 eingeschlossen. Die für den Einschluss notwendige Vorbehandlung musste mindestens 1 Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor und 1 bis 2 taxanbasierte Chemotherapien umfassen. Patienten, die in der Vortherapie 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, wurden in die Studie eingeschlossen, wenn für diese gemäß Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes eine weitere taxanbasierte Chemotherapie bspw. aufgrund von geriatrischer oder gesundheitsbezogener Gebrechlichkeit oder Intoleranz nicht infrage kam. Vor Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie überdies an der Studie teilnehmen, wenn sie die Behandlung mit einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie ablehnten (siehe weiter unten Abschnitt zur Teilpopulation).

Die Studie VISION erfolgte nach dem Anreicherungsdesign. In der Screeningphase vor dem Studieneinschluss und der Randomisierung wurden die Patienten mittels PET (nach den entsprechenden Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine und der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) mit Gozetotid auf das Vorliegen von PSMA-positiven Läsionen untersucht. Insgesamt wurden 1003 Patienten in das Screening aufgenommen. Von diesen Patienten wurden 172 (17,1 %) nicht randomisiert, weil der Großteil davon PSMA negativ war und somit die Einschlusskriterien bezüglich des PSMA-

Status nicht erfüllt. In die Studie wurden insgesamt 831 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder in den Interventionsarm (N = 551) oder den Vergleichsarm (N = 280) randomisiert. Dabei sollte vor Randomisierung die patientenindividuelle Therapie für den Patienten festgelegt werden.

Die Diagnostik mit Gozetotid erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation. Gozetotid soll gemäß Fachinformation mit einer Mindestdosis von 111 MBq bis zu einer Höchstdosis von 259 MBq (1,8 bis 2,2 MBq/Körpergewicht) verabreicht werden. In der Studie VISION war die Dosierung von Gozetotid zwischen 111 MBq bis 185 MBq geplant. Die tatsächlich verabreichte Höchstdosis lag bei 237 MBq im Interventionsarm bzw. 288 MBq im Vergleichsarm. Es wird davon ausgegangen, dass diese Abweichungen keine relevanten Auswirkungen auf die Diagnostik mit Gozetotid sowie die Studienergebnisse haben. Lutetium-177 wurde entsprechend der Fachinformation für bis zu 6 Zyklen verabreicht. Die Patienten mussten in der Studie die bestehende ADT beibehalten. Die patientenindividuelle Therapie wurde für jeden Patienten nach dem Ermessen der Ärztin oder des Arztes vor der Randomisierung festgelegt und konnte in beiden Behandlungsarmen während der Studie angepasst werden. In der Studie VISION nicht erlaubt waren unter anderem zytotoxische Chemotherapien (z. B. taxanbasierte Chemotherapien), systemische Therapien mit anderen Radioisotopen (z. B. Radium-223) und andere Prüfpräparate (z. B. Olaparib, das bei Beginn der Studie VISION nicht für die Behandlung des mCRPC zugelassen war). Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten an einer bis zu 2-jährigen Langzeitnachbeobachtung bis zum Studienende teilnehmen.

Primäre Endpunkte der Studie waren das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Eignung der Studie VISION für die Bewertung des Diagnostikums Gozetotid

Die Studie VISION entspricht einem Anreicherungsdesign. Bei diesem Design erfolgt auf der Basis des zu prüfenden Diagnostikums bzw. diagnostischen Tests eine Randomisierung lediglich eines Teils der Patienten (in diesem Fall der Patienten mit PSMA-positiven Läsionen) auf den Interventions- oder Vergleichsarm. Das Design der Studie VISION wird als geeignet für die Bewertung des Diagnostikums Gozetotid angesehen. Dies wird im Folgenden erläutert:

Zunächst wird in der vorliegenden Bewertungssituation (für die auf PSMA-abzielende Therapie mit Lutetium-177 wurde in der frühen Nutzenbewertung bereits ein Zusatznutzen ausgesprochen; Gozetotid ist das einzige zugelassene Diagnostikum für die Detektion von PSMA-positiven Läsionen durch PET) davon ausgegangen, dass Patienten mit PSMA-negativen Läsionen von einer auf PSMA-abzielenden Therapie mit Lutetium-177 nicht profitieren. Vor

diesem Hintergrund erscheint die Betrachtung ausschließlich von Patienten mit PSMA-positiven Läsionen adäquat.

Zudem wird in der vorliegenden Bewertungssituation davon ausgegangen, dass Gozetotid nicht im relevanten Umfang direkte (Neben-)Wirkungen aufweist. In der Studie VISION wurden Nebenwirkungen unter Gozetotid separat erhoben. Zwar eignen sich diese Daten unter anderem aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe nicht für eine Bewertung der Nebenwirkungen von Gozetotid, erlauben jedoch die quantitative Einschätzung, dass unter Gozetotid keine unerwünschten Ereignisse in relevantem Ausmaß auftreten, welche grundsätzlich gegen ein Heranziehen der Ergebnisse der Studie VISION zum Vergleich von Lutetium-177 mit patientenindividueller Therapie für die Nutzenbewertung des Diagnostikums Gozetotid sprechen.

Insgesamt sind damit die Voraussetzungen für die Verwendung der Studie VISION zur Bewertung des Diagnostikums Gozetotid in der vorliegenden Fragestellung erfüllt.

Teilpopulation

Im Vergleichsarm der Studie VISION wurde nach Beginn der Studie eine erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen festgestellt. Insgesamt 79 Patienten (28,2 %) im Vergleichsarm haben keine Studienmedikation erhalten. Demgegenüber haben im Interventionsarm wesentlich weniger Patienten keine Studienmedikation erhalten (18 Patienten [3,3 %]). Der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, beträgt > 15 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsarmen. Daher sind die Auswertungen zur Gesamtpopulation mit Ausnahme der Auswertung zum Gesamtüberleben für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Im Gegensatz zu den anderen Endpunkten wurde das Gesamtüberleben unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation und unabhängig von der Behandlungsdauer bis zum Studienende erhoben.

Um der erhöhten Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen zu begegnen wurde das Studienprotokoll angepasst (Version 3.0, 01.04.2019; für alle Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden). Vor Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie an der Studie teilnehmen, wenn sie die Behandlung mit einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie ablehnten. Gemäß der Protokolländerung konnten Patienten, die in der Vorbehandlung 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, nur noch in die Studie eingeschlossen werden, wenn die Prüffärztin oder der Prüfarzt fehlende Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie feststellte. Behandlungsfähige Patienten, die eine weitere taxanbasierte Chemotherapie ablehnten, sollten ab diesem Zeitpunkt nicht mehr, wie zuvor noch möglich, in die Studie eingeschlossen werden.

Aus der Änderung des Studienprotokolls ergeben sich 2 Auswertungspopulationen für die Studie VISION. Zum einen die Auswertung aller randomisierten Patienten (Gesamtpopulation der Studie), zum anderen Auswertungen zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 unter

Version 3.0 des Studienprotokolls randomisiert wurden (relevante Teilpopulation [ca. 70 % der Gesamtpopulation]). Für diese letztgenannten Patienten beträgt der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen 12,1 Prozentpunkte (16 [4,2 %] vs. 32 [16,3 %] Patienten) und ist damit geringer als in der Gesamtpopulation. Auswertungen für diese Teilpopulation sind für die Nutzenbewertung geeignet und werden herangezogen.

Studie VISION erlaubt ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für eine Teilpopulation

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,
- Olaparib,
- Best supportive Care (BSC),

unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)-1/2-Mutationsstatus.

In der Studie VISION waren Cabazitaxel und Olaparib nicht erlaubt. Zudem war (im Rahmen der BSC) eine Behandlung mit anderen Radioisotopen, wie bspw. Radium-223, nicht erlaubt. Somit decken die in der Studie eingesetzten Vergleichstherapien nicht alle für eine patientenindividuelle Therapie zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet ab. Deswegen erlaubt die Studie VISION ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Gozetotid bei denjenigen Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Dagegen sind auf Grundlage der Studie VISION keine Aussagen zum Zusatznutzen von Gozetotid für Patienten möglich, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Cabazitaxel

Gemäß der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ stellt für die Patienten mit 1 taxanbasierten Chemotherapien in der Vortherapie (in der Regel Docetaxel) Cabazitaxel eine Therapieoption dar.

Wie in Abschnitt zur Teilpopulation beschrieben, konnten in die Gesamtpopulation der Studie VISION Cabazitaxel-behandlungsfähige Patienten eingeschlossen werden, die eine weitere

taxanbasierte Chemotherapie ablehnten. Ab der Protokollversion 3 (01.04.2019) wurden in die Studie jedoch nur Patienten eingeschlossen, für die gemäß Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes eine weitere taxanbasierte Chemotherapie nicht infrage kam (relevante Teilpopulation). Wegen dieser Anpassung der Einschlusskriterien, wird für die herangezogene relevante Teilpopulation angenommen, dass Cabazitaxel für diese Patienten nicht die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Somit wird die für die Gesamtpopulation in A23-01 beschriebene Unsicherheit hinsichtlich des Anteils der Patienten in der Studie VISION, für die Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, für die relevante Teilpopulation als weitgehend ausgeräumt angesehen. Eine Unsicherheit bleibt diesbezüglich nur für den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen, der nicht auf Ergebnissen dieser Teilpopulation der Studie VISION basiert. Der Umgang mit dieser Unsicherheit beim Endpunkt Gesamtüberleben wird im Abschnitt Verzerrungspotenzial beschrieben.

Olaparib

Olaparib kommt als patientenindividuell am besten geeignete Therapie gemäß Festlegung des G-BA nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation infrage. Dies entspricht der Empfehlung in der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“, dass Olaparib bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation angeboten werden soll.

Olaparib ist seit November 2020 zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch) zugelassen, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (bspw. Abirateron oder Enzalutamid) umfasste, progredient ist. Somit erfolgte die Zulassung erst nach dem Start der Studie VISION. Prüfpräparate waren in der Studie VISION nicht erlaubt, sodass Olaparib frühestens ab der Zulassung im Rahmen der patientenindividuellen Therapie verabreicht werden konnte. Da der letzte Patient im Oktober 2019 randomisiert wurde, stand keinem der Patienten Olaparib ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation zur Verfügung. Basierend auf der medianen Behandlungsdauer im Vergleichsarm von 2,1 Monaten wird zudem davon ausgegangen, dass die Mehrheit der Patienten im Vergleichsarm zum Zeitpunkt der Zulassung von Olaparib die Behandlung mit der Studienmedikation bereits abgeschlossen hatte. Somit stand Olaparib für die Mehrheit der Patienten im Vergleichsarm nicht als Studienmedikation zur Verfügung.

Patienten mit Progression der Erkrankung nach Vortherapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor soll gemäß S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ eine Testung auf BRCA1/2-Mutationen angeboten werden. Gemäß Studienunterlagen war in der Studie VISION eine Testung der Patienten auf BRCA1/2-Mutationen nicht vorgesehen. Entsprechend liegen keine Angaben dazu vor, wie viele der Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie VISION eine BRCA1/2-Mutation aufweisen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in der

relevanten Teilpopulation pro Behandlungsarm jeweils lediglich 1 Patient Olaparib im Rahmen der Studienmedikation erhielt. Basierend auf den Angaben zu Patientenzahlen aus der Dossierbewertung A20-106 wird von einem Anteilswert für eine BRCA1/2-Mutation von ca. 10 % der Patienten ausgegangen. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die damit verbundene Unsicherheit allein maßgeblich die Interpretierbarkeit der Ergebnisse beeinflusst.

Radioisotope

Gemäß G-BA wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine Behandlung mit anderen Radioisotopen, wie bspw. Radium-223 im Rahmen der BSC war in der Studie VISION nicht erlaubt.

In der relevanten Teilpopulation erhielten < 5 % der Patienten Radioisotope als Folgetherapie. Auf der Grundlage dieser und sonstiger vorliegenden Daten ist jedoch nicht abschätzbar, für wie viele Patienten in der relevanten Teilpopulation Radioisotope grundsätzlich infrage kamen und im Rahmen der BSC die am besten geeignete Therapie darstellten. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse hat.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VISION als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Anders als für die übrigen Endpunkte basiert diese Einschätzung auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie VISION. Zwar haben in der Gesamtpopulation 15 (2,7 %) vs. 33 (11,8 %) der Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme im Verlauf der Studie zurückgezogen und wurden aus diesem Grund für den Endpunkt Gesamtüberleben zensiert. Der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, lag jedoch bei 0 vs 2 (0,7 %) Patienten. Somit ist der Anteil an in die Auswertung eingegangenen Patienten trotz hoher differenzieller Anteile an zurückgezogenen Einwilligungen zur Studienteilnahme ausreichend ähnlich. Wie oben beschrieben, besteht für die Gesamtpopulation eine Unsicherheit hinsichtlich des Anteils der Patienten in der Studie VISION, für die Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Da die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben für die Gesamt- und die Teilpopulation konsistent sind und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird, können in der vorliegenden Nutzenbewertung für diesen Endpunkt maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet, werden.

Die Auswertungen des kombinierten Endpunkts Symptomatische skelettbezogene Ereignisse sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; in der vorliegenden Datensituation werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts als separate Endpunkte

herangezogen. Daher gilt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für die in dieser Nutzenbewertung herangezogenen Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts. Die Endpunkte neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff sowie Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen (Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse) haben demnach aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für patientenberichtete Endpunkte (BPI-SF, FACT-P, EQ-5D) liegen keine geeigneten Daten vor, daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen haben aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern und großen Unterschieden (> 5 %) nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Mundtrockenheit sowie Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Harnwegsinfektion geht zusätzlich die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung in die Einschätzung des Verzerrungspotenzials ein. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kommt hinzu, dass symptomatische skelettbezogene Ereignisse miterfasst wurden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Es ergibt sich ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Morbidität

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Für die Endpunkte Rückenmarkskompression und Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Für die Endpunkte neuer symptomatischer Knochenbruch und Tumorbezogener orthopädischer Eingriff zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

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

Für die Endpunkte Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-P, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

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

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs)

Für den Endpunkt Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Myelosuppression (SMQ, schwere UEs), Mundtrockenheit (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Harnwegsinfektion (PT, UEs)

Für die Endpunkte Myelosuppression (SMQ, schwere UEs), Mundtrockenheit (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) sowie Harnwegsinfektion (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Gozetotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich in der Studie VISION sowohl positive als auch negative Effekte für Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf einen verkürzten Zeitraum (bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumortherapie).

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigt sich für den Endpunkt Rückenmarkskompression und Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Für die Endpunkte SUEs und akutes Nierenversagen (SUEs) zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering (SUEs) bzw. beträchtlich (akutes Nierenversagen). Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich für die Endpunkte Myelosuppression (schwere UEs),

Mundtrockenheit (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Harnwegsinfektion (UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering (Myelosuppression) bzw. beträchtlich (Mundtrockenheit, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Harnwegsinfektion). Insgesamt stellen die negativen Effekte den Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage. Die Datenlage zur Studie VISION ist somit insgesamt unverändert im Vergleich zur Bewertung im Addendum A23-46.

Für den Wirkstoff Gozetotid liegen keine Nebenwirkungen in relevantem Umfang vor, die angesichts des Zusatznutzens von Lutetium-177 + ADT im Vergleich zu patientenindividueller Therapie grundsätzlich gegen das Heranziehen der Studie VISION für die Nutzenbewertung von Gozetotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sprechen. Die Ergebnisse der Studie VISION (Anreicherungsdesign) werden somit zur Nutzenbewertung von Gozetotid (für die Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit einem progredienten mCRPC und für die Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon), Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Gozetotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit progredienten mCRPC, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Gozetotid.

Tabelle 3: Gozetotid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC): Identifizierung ^c von Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist ^d	eine patientenindividuelle Therapie ^{e, f} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ▪ Enzalutamid, ▪ Cabazitaxel, ▪ Olaparib, ▪ Best supportive Care (BSC)^g, unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^h ▪ Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Gemäß G-BA kommen zur Beantwortung der Fragestellung grundsätzlich verschiedene Studiendesigns in Betracht, wobei vor allem Strategiedesign, Interaktionsdesign und Anreicherungsdesign zu unterscheiden sind.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei Gozetotid handelt es sich um das erste zugelassene Arzneimittel, das zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, eingesetzt werden kann. Der Vergleich mit einem anderen diagnostischen Test kommt nicht in Betracht.</p> <p>c. Gozetotid wird für die Detektion von PSMA-positiven Läsionen durch PET vor dem Gebrauch mit Gallium-68 radioaktiv markiert.</p> <p>d. (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs, zur Behandlung von Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden</p> <p>e. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von Eintretender Symptomatik o.Ä.). Bei der Erkrankung des mCRPC handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu. Eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie wird vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>g. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>h. In die Studie VISION wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS > 2 übertragen werden können.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸GA-)Gozetotid; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PET: Positronenemissionstomografie; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens des Diagnostikums Gozetotid für die Detektion von Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen durch Positronenemissionstomografie (PET). Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Ziel der Diagnostik ist die Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist. Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten eine bestehende konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) fortgeführt wird.

Gozetotid wird für die Detektion von PSMA-positiven Läsionen durch PET vor dem Gebrauch mit Gallium-68 radioaktiv markiert.

Zur besseren Lesbarkeit wird der (erste bzw. einzige bisher zugelassene) auf PSMA abzielende Wirkstoff (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan im Folgenden als Lutetium-177 bezeichnet. Die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden, mit Lutetium-177 in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs war bereits Gegenstand der Dossierbewertung A23-01 sowie des zugehörigen Addendums A23-46 [2,3].

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Gozetotid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit einem progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC): Identifizierung ^c von Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist ^d	eine patientenindividuelle Therapie ^{e, f} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ▪ Enzalutamid, ▪ Cabazitaxel, ▪ Olaparib, ▪ Best supportive Care (BSC)^g, unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus
<p>a. Gemäß G-BA kommen zur Beantwortung der Fragestellung grundsätzlich verschiedene Studiendesigns in Betracht, wobei vor allem Strategiedesign, Interaktionsdesign und Anreicherungsdesign zu unterscheiden sind.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei Gozetotid handelt es sich um das erste zugelassene Arzneimittel, das zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, eingesetzt werden kann. Der Vergleich mit einem anderen diagnostischen Test kommt nicht in Betracht.</p> <p>c. Gozetotid wird für die Detektion von PSMA-positiven Läsionen durch PET vor dem Gebrauch mit Gallium-68 radioaktiv markiert.</p> <p>d. (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs, zur Behandlung von Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden</p> <p>e. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von Eintretender Symptomatik o.Ä.). Bei der Erkrankung des mCRPC handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu. Eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie wird vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>g. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸GA-)Gozetotid; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PET: Positronenemissionstomografie; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen</p>	

Aus Sicht des pU handelt es sich bei Gozetotid nicht um ein der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterliegendes erstattungsfähiges Arzneimittel, für welches auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden kann. Ungeachtet dessen legt der pU ein Dossier vor und bildet darin die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ab.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur diagnostisch-therapeutischen Kette herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Es kommen in der vorliegenden Fragestellung für die Nutzenbewertung grundsätzlich verschiedene RCT-Studiendesigns in Betracht, wobei vor allem Strategiedesign, Interaktionsdesign und Anreicherungsdesign zu unterscheiden sind. Gozetotid ist das einzige zugelassene Diagnostikum für die Detektion von PSMA-positiven Läsionen bei Patienten mit mCRPC. Es handelt sich somit bei der vorliegenden Fragestellung nicht um eine Situation in der ein neues Diagnostikum bzw. ein neuer diagnostischer Test ein etabliertes Diagnostikum ersetzen soll (siehe A24-37 [4]), folglich kommt weder ein Vergleich mit einem anderen Diagnostikum bzw. diagnostischen Test in Betracht noch ist die ergänzende Berücksichtigung einer Konkordanzfragestellung möglich.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Gozetotid (Stand zum 11.06.2024)
- bibliografische Recherche zu Gozetotid (letzte Suche am 23.04.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Gozetotid (letzte Suche am 23.04.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Gozetotid (letzte Suche am 01.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Gozetotid (letzte Suche am 26.07.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie VISION eingeschlossen. Es handelt sich um eine Studie im Anreicherungsdesign. Bei diesem Design erfolgt auf der Basis des zu bewertenden Diagnostikums bzw. diagnostischen Tests eine Randomisierung (und damit ein Einschluss) lediglich eines Teils der Patienten (hier der Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC), welche dann 1 von 2 Therapieformen erhalten. Bei den Therapieformen in der Studie VISION handelt es sich um eine auf PSMA abzielende Therapie mit Lutetium-177 (unter Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividueller Therapie) im Interventionsarm und eine alleinige Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividueller Therapie im Vergleichsarm (siehe zur Begründung der Eignung der Studie VISION [im Anreicherungsdesign] für die Bewertung des Diagnostikums Gozetotid auch Abschnitt I 3.2.1).

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
VISION	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6,7]	ja [8,9]

a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen
 b. Studie, für die der pU Sponsor war
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen

ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetium-vipivotidetraxetan; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

1.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
VISION	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten mit progredientem PSMA- positivem mCRPC ^c (ECOG-PS ≤ 2), vorbehandelt mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Androgenrezeptor- Signalweg-Inhibitor (z. B. Enzalutamid, Abirateron) ▪ 1 bis 2 taxanbasierten Chemotherapie(n)^d 	Diagnostik mit Gozetotid (N* = 1003) ^e Gesamtpopulation: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a (N = 551) ADT + patientenindividuelle Therapie ^a (N = 280) relevante Teilpopulation ^f : Lutetium 177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a (n = 385) ADT + patientenindividuelle Therapie ^a (n = 196)	Screening: ≤ 4 Wochen vor Randomisierung Behandlung ^g : einmal alle 6 Wochen für bis zu 6 Zyklen ^h Beobachtung ⁱ : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Krankheitsprogression, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie ^j	86 Studienzentren: Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Kanada, Niederlande, Puerto Rico, Schweden, USA, Vereinigtes Königreich 05/2018–12/2023 Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 27.01.2021 (primäre Analyse) ▪ 28.06.2021^k 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ rPFS ▪ Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Dokumentierte Krankheitsprogression bei einem Testosteronspiegel in Serum oder Plasma von < 50 ng/dl oder < 1,7 nmol/l.; Patienten mussten ≥ 1 Metastase (CT, MRT oder Knochenscan) innerhalb von 28 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation aufweisen</p> <p>d. Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie wurden nur eingeschlossen, wenn die Ärztin oder der Arzt eine 2. taxanbasierte Chemotherapie für die Patienten für ungeeignet hielt (z. B. wegen geriatrischer oder gesundheitsbezogener Gebrechlichkeit, Intoleranz). Bis zur Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten zudem Patienten mit 1 taxanbasierten Chemotherapie in die Studie eingeschlossen werden, wenn diese eine 2. taxanbasierte Chemotherapie ablehnten.</p> <p>e. Detektion von PSMA-positiven Läsionen zur Beurteilung der Eignung einer auf PSMA abzielenden Therapie; 172 Patienten mit PSMA-negativen Läsionen (17,1 %) wurden nicht randomisiert</p> <p>f. Patienten, die ab dem 05.03.2019 (Version 3.0 des Studienprotokolls) randomisiert wurden (siehe Abschnitt I 3.2.1)</p> <p>g. Ab Zyklus 7 erhielten Patienten nur noch ADT + patientenindividuelle Therapie mit einer Zyklusdauer von 12 Wochen bis zum Studienende; Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten an einer bis zu 2-jährigen Langzeitbeobachtung teilnehmen.</p> <p>h. Nach dem 4. Zyklus wurde jeweils untersucht, ob der Patient 2 weitere Zyklen Lutetium-177 erhalten kann.</p> <p>i. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>j. Das Studienende war geplant nach einer bis zu 2-jährigen Langzeitbeobachtung (nach Abbruch der Studienmedikation) oder nach Eintreten von 508 Todesfällen, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>k. Gemäß Angaben des pU handelt es sich bei diesem Datenschnitt um ein Sicherheitsupdate nach 90 Tagen für die Zulassungsbehörden.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GBq: Gigabecquerel; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸GA-)Gozetotid; i. v.: intravenös; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Patienten; N*: Anzahl Patienten mit Beurteilung der Eignung für eine auf PSMA abzielende Therapie; n: Anzahl Patienten in der relevanten Teilpopulation; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rPFS: radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben, UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a

Studie	Intervention	Vergleich
VISION	PSMA-Diagnostik: Gozetotid i. v.; 111 MBq bis 185 MBq einmalig; anschließende PET/CT ^b	
	Lutetium-177 i. v.; 7,4 GBq ($\pm 10\%$) ^c alle 6 Wochen für bis zu 6 Zyklen ^d	ADT
	+ ADT	+
	+ patientenindividuelle Therapie ^a	patientenindividuelle Therapie ^a
	ab Zyklus 7 erhielten Patienten ADT + patientenindividuelle Therapie ^a mit einer Zyklusdauer von 12 Wochen bis zum Studienende ^e	
	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (z. B. Enzalutamid oder Abirateron) ▪ 1–2 taxanbasierte Chemotherapie(n) ▪ ADT (medikamentöse Kastration oder vorausgegangene Orchiektomie) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bestrahlung mit Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186, Rhenium-188, Radium-223 oder Halbkörperbestrahlung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▪ PSMA-gerichtete Radioliganden-Therapie ▪ jegliche systemische Tumortherapie innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ verpflichtende Fortführung der bestehenden ADT (medikamentöse Kastration oder vorausgegangene Orchiektomie) ▪ patientenindividuelle Therapie^a <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Prüfpräparate ▪ zytotoxische Chemotherapie ▪ Immuntherapie ▪ systematische Therapien mit anderen Radioisotopen (z. B. Radium-223) ▪ Halbkörper-Strahlentherapie 	
	<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>b. nach EANM und SNMMI Leitlinie [10]</p> <p>c. 1-malige Dosisanpassung nach Ermessen des Prüfarztes um 20 % möglich; Nach einer Reduktion war keine Erhöhung erlaubt und falls weitere Toxizitäten auftraten, die eine weitere Reduzierung erforderten, wurde die Behandlung abgebrochen; ebenso wie bei einer Behandlungsverzögerung ≥ 4 Wochen.</p> <p>d. Nach dem 4. Zyklus wurde jeweils untersucht, ob der Patient 2 weitere Zyklen Lutetium-177 erhalten konnte.</p> <p>e. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten an einer bis zu 2-jährigen Langzeitbeobachtung teilnehmen.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; Bq: Becquerel; CT: Computertomografie; EANM: European Association of Nuclear Medicine; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸GA-)Gozetotid; i. v.: intravenös; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat; PET: Positronenemissionstomografie; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNMMI: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</p>	

I 3.2.1 Studiendesign

Die Studie VISION ist eine offene RCT, in der Lutetium-177 unter Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividueller Therapie gegenüber der alleinigen Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividueller Therapie verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit progredientem mCRPC und einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 eingeschlossen. Die für den Einschluss notwendige Vorbehandlung musste mindestens 1 Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor und 1 bis 2 taxanbasierte Chemotherapien umfassen. Patienten, die in der Vortherapie 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, wurden in die Studie eingeschlossen, wenn für diese gemäß Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine weitere taxanbasierte Chemotherapie bspw. aufgrund von geriatrischer oder gesundheitsbezogener Gebrechlichkeit oder Intoleranz nicht infrage kam. Vor Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie überdies an der Studie teilnehmen, wenn sie die Behandlung mit einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie ablehnten (siehe weiter unten Abschnitt zur Teilpopulation).

Die Studie VISION erfolgte nach dem Anreicherungsdesign (siehe Abschnitt I 4.1). In der Screeningphase vor dem Studieneinschluss und der Randomisierung wurden die Patienten mittels PET (nach den entsprechenden Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine und der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging [10]) mit Gozetotid auf das Vorliegen von PSMA-positiven Läsionen untersucht. Insgesamt wurden 1003 Patienten in das Screening aufgenommen. Von diesen Patienten wurden 172 (17,1 %) nicht randomisiert, weil der Großteil davon PSMA negativ war und somit die Einschlusskriterien bezüglich des PSMA-Status nicht erfüllte. In die Studie wurden insgesamt 831 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder in den Interventionsarm (N = 551) oder den Vergleichsarm (N = 280) randomisiert. Dabei sollte vor Randomisierung die patientenindividuelle Therapie für den Patienten festgelegt werden. Die Randomisierung in der Studie VISION erfolgte stratifiziert nach Laktatdehydrogenase-Konzentration (≤ 260 IU/l vs. > 260 IU/l), Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein), ECOG-PS (0 bis 1 vs. 2) und Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie (ja vs. nein).

Die Diagnostik mit Gozetotid erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation [11]. Gozetotid soll gemäß Fachinformation mit einer Mindestdosis von 111 MBq bis zu einer Höchstdosis von 259 MBq (1,8 bis 2,2 MBq/Körpergewicht) verabreicht werden. In der Studie VISION war die Dosierung von Gozetotid zwischen 111 MBq bis 185 MBq geplant. Die tatsächlich verabreichte Höchstdosis lag bei 237 MBq im Interventionsarm bzw. 288 MBq im Vergleichsarm. Es wird davon ausgegangen, dass diese Abweichungen keine relevanten Auswirkungen auf die Diagnostik mit Gozetotid sowie die Studienergebnisse haben. Lutetium-177 wurde

entsprechend der Fachinformation [12] für bis zu 6 Zyklen verabreicht. Die Patienten mussten in der Studie die bestehende ADT beibehalten. Diese war entweder eine medikamentöse Kastration oder eine vorangegangene Orchiektomie. Die patientenindividuelle Therapie wurde für jeden Patienten nach dem Ermessen der Ärztin oder des Arztes vor der Randomisierung festgelegt und konnte in beiden Behandlungsarmen während der Studie angepasst werden. Die patientenindividuelle Therapie wurde fortgeführt so lange die Patienten gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt klinisch profitierten oder bis eine in der Studie nicht erlaubte Therapie notwendig war. In der Studie VISION nicht erlaubt waren unter anderem zytotoxische Chemotherapien (z. B. taxanbasierte Chemotherapien), systemische Therapien mit anderen Radioisotopen (z. B. Radium-223) und andere Prüfpräparate (z. B. Olaparib, das bei Beginn der Studie VISION nicht für die Behandlung des mCRPC zugelassen war). Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten an einer bis zu 2-jährigen Langzeitnachbeobachtung bis zum Studienende teilnehmen. Dabei gab es keine Einschränkungen bei der Wahl der Folgetherapie. Angaben zu erfolgten antineoplastischen Folgetherapien in der Studie VISION finden sich in Abschnitt I 3.2.6.

Primäre Endpunkte der Studie waren das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitt

Für die Studie VISION liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 27.01.2021: a priori geplante primäre Analyse zum Endpunkt rPFS und finale Analyse zum Gesamtüberleben, geplant nach Eintreten von 508 Todesfällen
- 2. Datenschnitt vom 28.06.2021: Sicherheitsupdate nach 90 Tagen für die Zulassungsbehörden

Wie in A23-01 [2] und A23-46 [3] beschrieben, wird der 1. Datenschnitt der Studie VISION vom 27.01.2021 als a priori geplante primäre Analyse zum Endpunkt rPFS und finale Analyse zum Gesamtüberleben als relevanter Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Eignung der Studie VISION für die Bewertung des Diagnostikums Gozetotid

Die Studie VISION entspricht einem Anreicherungsdesign. Bei diesem Design erfolgt auf der Basis des zu prüfenden Diagnostikums bzw. diagnostischen Tests eine Randomisierung lediglich eines Teils der Patienten (in diesem Fall der Patienten mit PSMA-positiven Läsionen) auf den Interventions- oder Vergleichsarm. Das Design der Studie VISION wird als geeignet für die Bewertung des Diagnostikums Gozetotid angesehen. Dies wird im Folgenden erläutert:

Zunächst wird in der vorliegenden Bewertungssituation (für die auf PSMA-abzielende Therapie mit Lutetium-177 wurde in der frühen Nutzenbewertung bereits ein Zusatznutzen ausgesprochen [3,9]; Gozetotid ist das einzige zugelassene Diagnostikum für die Detektion von PSMA-positiven Läsionen durch PET) davon ausgegangen, dass Patienten mit PSMA-negativen Läsionen von einer auf PSMA-abzielenden Therapie mit Lutetium-177 nicht profitieren. Vor diesem Hintergrund erscheint die Betrachtung ausschließlich von Patienten mit PSMA-positiven Läsionen adäquat.

Zudem wird in der vorliegenden Bewertungssituation davon ausgegangen, dass Gozetotid nicht im relevanten Umfang direkte (Neben-)Wirkungen aufweist. In der Studie VISION wurden Nebenwirkungen unter Gozetotid separat erhoben. Zwar eignen sich diese Daten nicht für eine Bewertung der Nebenwirkungen von Gozetotid (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1), erlauben jedoch die qualitative Einschätzung, dass unter Gozetotid keine unerwünschten Ereignisse in relevantem Ausmaß auftreten, welche grundsätzlich gegen ein Heranziehen der Ergebnisse der Studie VISION zum Vergleich von Lutetium-177 mit patientenindividueller Therapie für die Nutzenbewertung des Diagnostikums Gozetotid sprechen.

Insgesamt sind damit die Voraussetzungen für die Verwendung der Studie VISION zur Bewertung des Diagnostikums Gozetotid in der vorliegenden Fragestellung erfüllt.

Teilpopulation

Im Vergleichsarm der Studie VISION wurde nach Beginn der Studie eine erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen festgestellt. Insgesamt 79 Patienten (28,2 %) im Vergleichsarm haben keine Studienmedikation erhalten. Demgegenüber haben im Interventionsarm wesentlich weniger Patienten keine Studienmedikation erhalten (18 Patienten [3,3 %]). Der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, beträgt > 15 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsarmen. Daher sind die Auswertungen zur Gesamtpopulation mit Ausnahme der Auswertung zum Gesamtüberleben für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Im Gegensatz zu den anderen Endpunkten wurde das Gesamtüberleben unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation und unabhängig von der Behandlungsdauer bis zum Studienende erhoben (siehe Abschnitt I 3.2.5).

Um der erhöhten Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen zu begegnen wurde das Studienprotokoll angepasst (Version 3.0, 01.04.2019; für alle Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden). Vor Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie an der Studie teilnehmen, wenn sie die Behandlung mit einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie ablehnten. Gemäß der Protokolländerung konnten Patienten, die in der Vorbehandlung 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, nur noch in die Studie eingeschlossen werden, wenn die

Prüfärztin oder der Prüfarzt fehlende Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie feststellte. Behandlungsfähige Patienten, die eine weitere taxanbasierte Chemotherapie ablehnten, sollten ab diesem Zeitpunkt nicht mehr, wie zuvor noch möglich, in die Studie eingeschlossen werden. Zusätzlich wurden Prüfarztinnen und Prüfarzte geschult in Bezug auf die Durchführung der Studie, erlaubte Therapiemöglichkeiten im Vergleichsarm sowie Patientenaufklärung.

Aus der Änderung des Studienprotokolls ergeben sich 2 Auswertungspopulationen für die Studie VISION. Zum einen die Auswertung aller randomisierten Patienten (Gesamtpopulation der Studie), zum anderen Auswertungen zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 unter Version 3.0 des Studienprotokolls randomisiert wurden (relevante Teilpopulation [ca. 70 % der Gesamtpopulation]). Für diese letztgenannten Patienten beträgt der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen 12,1 Prozentpunkte (16 [4,2 %] vs. 32 [16,3 %] Patienten) und ist damit geringer als in der Gesamtpopulation. Auswertungen für diese Teilpopulation sind für die Nutzenbewertung geeignet und werden herangezogen.

I 3.2.2 Einschränkungen der Studie VISION

Studie VISION erlaubt ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für eine Teilpopulation

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,
- Olaparib,
- Best supportive Care (BSC),

unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)-1/2-Mutationsstatus.

In der Studie VISION waren Cabazitaxel und Olaparib nicht erlaubt (siehe Abschnitt I 3.1). Zudem war (im Rahmen der BSC) eine Behandlung mit anderen Radioisotopen, wie bspw. Radium-223, nicht erlaubt. Somit decken die in der Studie eingesetzten Vergleichstherapien nicht alle für eine patientenindividuelle Therapie zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet ab. Deswegen erlaubt die Studie VISION ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Gozetotid bei denjenigen Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Dagegen sind auf Grundlage der

Studie VISION keine Aussagen zum Zusatznutzen von Gozetotid für Patienten möglich, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Cabazitaxel

Gemäß der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ stellt für die Patienten mit 1 taxanbasierten Chemotherapien in der Vortherapie (in der Regel Docetaxel) Cabazitaxel eine Therapieoption dar [13].

Wie in Abschnitt I 3.2.1 (Teilpopulation) beschrieben, konnten in die Gesamtpopulation der Studie VISION Cabazitaxel-behandlungsfähige Patienten eingeschlossen werden, die eine weitere taxanbasierte Chemotherapie ablehnten. Ab der Protokollversion 3 (01.04.2019) wurden in die Studie jedoch nur Patienten eingeschlossen, für die gemäß Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes eine weitere taxanbasierte Chemotherapie nicht infrage kam (relevante Teilpopulation). Wegen dieser Anpassung der Einschlusskriterien, wird für die herangezogene relevante Teilpopulation angenommen, dass Cabazitaxel für diese Patienten nicht die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Somit wird die für die Gesamtpopulation in A23-01 [2] beschriebene Unsicherheit hinsichtlich des Anteils der Patienten in der Studie VISION, für die Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, für die relevante Teilpopulation als weitgehend ausgeräumt angesehen. Eine relevante Unsicherheit bleibt diesbezüglich nur für den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen, der nicht auf Ergebnissen dieser Teilpopulation der Studie VISION basiert. Der Umgang mit dieser Unsicherheit beim Endpunkt Gesamtüberleben wird im Abschnitt I 4.2 beschrieben.

Olaparib

Olaparib kommt als patientenindividuell am besten geeignete Therapie gemäß Festlegung des G-BA nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation infrage. Dies entspricht der Empfehlung in der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“, dass Olaparib bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation angeboten werden soll [13].

Olaparib ist seit November 2020 zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch) zugelassen, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (bspw. Abirateron oder Enzalutamid) umfasste, progredient ist [14,15]. Somit erfolgte die Zulassung erst nach dem Start der Studie VISION. Prüfpräparate waren in der Studie VISION nicht erlaubt, sodass Olaparib frühestens ab der Zulassung im Rahmen der patientenindividuellen Therapie verabreicht werden konnte. Da der letzte Patient im Oktober 2019 randomisiert wurde, stand keinem der Patienten Olaparib ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation zur

Verfügung. Basierend auf der medianen Behandlungsdauer im Vergleichsarm von 2,1 Monaten (siehe Tabelle 10) wird zudem davon ausgegangen, dass die Mehrheit der Patienten im Vergleichsarm zum Zeitpunkt der Zulassung von Olaparib die Behandlung mit der Studienmedikation bereits abgeschlossen hatte. Somit stand Olaparib für die Mehrheit der Patienten im Vergleichsarm nicht als Studienmedikation zur Verfügung.

Patienten mit Progression der Erkrankung nach Vortherapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor soll gemäß S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ eine Testung auf BRCA1/2-Mutationen angeboten werden [13]. Gemäß Studienunterlagen war in der Studie VISION eine Testung der Patienten auf BRCA1/2-Mutationen nicht vorgesehen. Entsprechend liegen keine Angaben dazu vor, wie viele der Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie VISION eine BRCA1/2-Mutation aufweisen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in der relevanten Teilpopulation pro Behandlungsarm jeweils lediglich 1 Patient Olaparib im Rahmen der Studienmedikation erhielt. Basierend auf den Angaben zu Patientenzahlen aus der Dossierbewertung A20-106 [16] wird von einem Anteilswert für eine BRCA1/2-Mutation von ca. 10 % der Patienten ausgegangen. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die damit verbundene Unsicherheit allein maßgeblich die Interpretierbarkeit der Ergebnisse beeinflusst.

Radioisotope

Gemäß G-BA wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine Behandlung mit anderen Radioisotopen, wie bspw. Radium-223 im Rahmen der BSC war in der Studie VISION nicht erlaubt.

In der relevanten Teilpopulation erhielten < 5 % der Patienten Radioisotope als Folgetherapie. Auf der Grundlage dieser und sonstiger vorliegenden Daten ist jedoch nicht abschätzbar, für wie viele Patienten in der relevanten Teilpopulation Radioisotope grundsätzlich infrage kamen und im Rahmen der BSC die am besten geeignete Therapie darstellten. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse hat.

I 3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
VISION	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende ^b
Morbidität	
symptomatische skelettbezogene Ereignisse, Schmerz (BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation ^c , jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie
a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen b. Das Studienende war geplant nach einer bis zu 2-jährigen Langzeitbeobachtung (nach Abbruch der Studienmedikation) oder nach Eintreten von 508 Todesfällen, je nachdem, was zuerst eintrat. c. Danach konnten Patienten an einer Langzeitbeobachtung bis zum Studienende teilnehmen. ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; Lutetium-177: (¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie VISION wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie) erhoben wurden. Zwar wurden Nebenwirkungen auch über den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation hinaus (zuzüglich 30 Tage, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie) erhoben (Langzeitbeobachtung). Allerdings liegen lediglich Auswertungen zu den einzelnen Studienphasen vor (Behandlungsphase und Langzeitbeobachtung). Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

13.2.4 Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie VISION.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lutetium-177 + ADT + patientenindi- viduelle Therapie ^a N = 385	ADT + patienten- individuelle Therapie ^a N = 196
VISION (relevante Teilpopulation: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)		
Alter [Jahre], MW (SD)	70 (7)	71 (7)
Abstammung, n (%)		
Weiß	336 (87)	166 (85)
Schwarz/Afroamerikanisch	29 (8)	14 (7)
Asiatisch	6 (2)	9 (5)
Andere ^b	2 (< 1)	0 (0)
keine Angabe	12 (3)	7 (4)
ECOG-PS, n (%)		
0–1	352 (91)	179 (91)
2	33 (9)	17 (9)
Krankheitsdauer: Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], Median (Min; Max)	7,3 (0,9; 28,9)	7,0 (0,7; 26,2)
Ursprünglicher Gleason-Score, n (%)		
2–3	1 (< 1)	0 (0)
4–7	130 (34)	59 (30)
8–10	226 (59)	118 (60)
Unbekannt	28 (7)	19 (10)
Lokalisation von Ziel- und Nichtzielläsionen, n (%)		
Lunge	35 (9)	20 (10)
Leber	47 (12)	26 (13)
Lymphknoten	193 (50)	99 (51)
Knochen	351 (91)	179 (91)
PSA-Konzentration [ng/ml] zu Studienbeginn, Median (Min; Max)	93,2 (0; 6988)	90,7 (0; 6600)
vorherige Strahlentherapie, n (%)	286 (74)	152 (78)
vorherige Therapie mit Radium-223-dichlorid, n (%)	63 (16)	36 (18)
vorherige Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren Anzahl, n (%)		
1	213 (55)	98 (50)
2	150 (39)	86 (44)
> 2	22 (6)	12 (6)
Wirkstoffe		
Enzalutamid	280 (73)	145 (74)
Abirateron	157 (41)	85 (44)
Abirateronacetat	110 (29)	62 (32)
Apalutamid	8 (2)	5 (3)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lutetium-177 + ADT + patientenindi- viduelle Therapie^a N = 385	ADT + patienten- individuelle Therapie^a N = 196
vorherige taxanhaltige Chemotherapie		
Anzahl, n (%)		
1	207 (54)	102 (52)
2	173 (45)	92 (47)
> 2	5 (1)	2 (1)
Wirkstoffe, n (%)		
Cabazitaxel	161 (42)	84 (43)
Docetaxel	377 (98)	191 (97)
Paclitaxel	2 (< 1)	1 (< 1)
Paclitaxel-Albumin	1 (< 1)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%) ^c		
Häufige Gründe für den Abbruch von Lutetium-177		
Progression	91 (24)	-
unerwünschtes Ereignis	35 (9)	-
kein klinischer Nutzen mehr	27 (7)	-
Häufige Gründe für den Abbruch von ADT / patientenindividueller Therapie ^a		
Progression	162 (42)	67 (34)
kein klinischer Nutzen mehr	49 (13)	40 (20)
ärztliche Entscheidung	32 (8)	5 (3)
Studienabbruch, n (%)		
Häufige Gründe für den Studienabbruch		
Tod	232 (60)	117 (60)
Widerruf der Einwilligung	14 (4)	33 (17)
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>b. Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und mehr als eine angegebene Abstammung</p> <p>c. Angaben beruhen auf Therapieabbruch aller Komponenten.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der relevanten Teilpopulation sind in beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen.

Die Patienten waren im Mittel etwa 70 Jahre alt und mehrheitlich weißer Abstammung. Der Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS von 0-1 lag bei über 90 % und im Median erfolgte die Erstdiagnose ca. 7 Jahre vor Studienbeginn.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie VISION musste die Vorbehandlung der Patienten mindestens 1 Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor und 1 taxanbasierte Chemotherapie umfassen. Der Anteil an Patienten mit 1 vorherigen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor war im Interventionsarm mit 55 % etwas höher, verglichen mit 50 % im Vergleichsarm. Entsprechend war der Anteil an Patienten mit 2 vorherigen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren im Interventionsarm mit 39 % etwas niedriger als im Vergleichsarm mit 44 %. Die Anteile der eingesetzten Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren (hauptsächlich die im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Enzalutamid und Abirateron) waren in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Über die Hälfte der Patienten hatte 1 vorherige taxanbasierte Chemotherapie erhalten und etwa 45 % der Patienten 2 vorherige taxanbasierte Chemotherapien. Dabei wurde bei der Mehrheit der Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierte Chemotherapie Docetaxel und bei den Patienten mit 2 vorherigen taxanbasierten Chemotherapien Docetaxel und Cabazitaxel eingesetzt.

Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch liegt im Interventionsarm mit 86 % etwas höher als im Vergleichsarm mit 82 %. Allerdings liegt der Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben im Vergleichsarm mit 16,3 % deutlich höher als im Interventionsarm (4,2 %).

Die Studie wurde von 64 % der Patienten im Interventionsarm und 78 % der Patienten im Vergleichsarm abgebrochen. Die Differenz basiert hauptsächlich auf dem hohen Anteil von 17 % an zurückgezogenen Einwilligungen im Vergleichsarm im Vergleich zu 4 % im Interventionsarm.

I 3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mediane sowie mittlere Behandlungsdauer der Patienten in der relevanten Teilpopulation und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a N = 385	ADT + patientenindividuelle Therapie ^a N = 196
VISION (relevante Teilpopulation: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)		
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	7,9 [0,6; 19,8]	2,1 [0,1; 21,0]
Mittelwert (SD)	7,9 (4,2)	3,4 (3,6)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	18,8 [3,3; 22,8]	18,3 [0; 22,8]
Mittelwert (SD)		k. A.
Morbidität		
Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis ^d		
Median [Min; Max]	8,4 [0; 22,6]	2,3 [0; 19,8]
Mittelwert (SD)		k. A.
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^e	
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^e	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^e	
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P	keine verwertbaren Daten vorhanden ^e	
Nebenwirkungen ^b		
UEs		
Median [Min; Max]	11,1 [4,2; 13,0]	3,0 [0,2; 5,3]
Mittelwert (SD)		k. A.
Schwere UEs ^f		
Median [Min; Max]	11,5 [1,6; 22,6]	3,7 [0,2; 19,8]
Mittelwert (SD)		k. A.
Schwerwiegende UEs		
Median [Min; Max]	10,2 [1,6; 22,6]	3,0 [0,2; 19,8]
Mittelwert (SD)		k. A.
Abbruch wegen UEs		
Median [Min; Max]	9,3 [1,1; 22,6]	2,7 [0,2; 19,8]
Mittelwert (SD)		k. A.
Myelosuppression (SMQ ^g , schwere UEs ^f)		k. A.
Mundtrockenheit (PT, UEs)		k. A.
Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs)		k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)		k. A.
Harnwegsinfektion (PT, UEs)		k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a N = 385	ADT + patientenindividuelle Therapie ^a N = 196
a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen b. Angaben beziehen sich auf das FAS Safety Analysis Set, das alle Patienten umfasst, die (mindestens) 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (366 vs. 167 Patienten). c. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis / Zensierung / Studienende aller (verstorbener und nicht verstorbener) Patienten berechnet. d. beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen e. hoher differenzieller Anteil (> 15 Prozentpunkte) nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Studienarmen, zur genauen Begründung siehe Abschnitt I 4.1 f. schwere UEs operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 g. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“ ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; Lutetium-177: (¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat; Max: Maximum; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Die Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauern basieren auf unterschiedlichen Patientenzahlen. Während die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Beobachtungsdauer von Nebenwirkungen auf diejenigen Patienten der relevanten Teilpopulation basieren, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (366 Patienten im Interventionsarm vs. 167 Patienten im Vergleichsarm), basieren die Angaben zur Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens und der symptomatischen skeletbezogenen Ereignisse auf allen randomisierten Patienten der relevanten Teilpopulation (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm).

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm ist mit 7,9 Monaten mehr als 3,5-mal so lang wie im Vergleichsarm (2,1 Monate). Die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben liegt im Median bei etwa 18 Monaten in beiden Behandlungsarmen.

Die medianen Beobachtungsdauern für die Nebenwirkungsendpunkte unerwünschte Ereignisse (UEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs sind

gemäß Angaben des pU unterschiedlich. Woraus dies resultiert ist unklar, da gemäß Studienprotokoll alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie, nachbeobachtet wurden. Unter Berücksichtigung der medianen Behandlungsdauer erscheinen die vom pU vorgelegten Beobachtungsdauern für die Endpunkte UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und Abbruch wegen UEs jedoch grundsätzlich plausibel.

13.2.6 Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patienten in der relevanten Teilpopulation nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a (≥ 1 % der Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie ^c n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 385	ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 196
VISION (relevante Teilpopulation: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)		
Gesamt	97 (25,2)	63 (32,1)
Antiandrogene		
Enzalutamid	6 (1,6)	4 (2,0)
Apalutamid	3 (0,8)	2 (1,0)
Darolutamid	2 (0,5)	3 (1,5)
Monoklonale Antikörper		
Nivolumab	3 (0,8)	2 (1,0)
Pembrolizumab	2 (0,5)	7 (3,6)
Atezolizumab	1 (0,3)	3 (1,5)
Bevacizumab	0 (0)	3 (1,5)
Chemotherapie		
Carboplatin	22 (5,7)	16 (8,2)
Etoposid	6 (1,6)	1 (0,5)
Cabozantinib	1 (0,3)	2 (1,0)
Cabazitaxel	51 (13,2)	38 (19,4)
Docetaxel	17 (4,4)	8 (4,1)
Paclitaxel	2 (0,5)	2 (1,0)
Cyclophosphamid	3 (0,8)	3 (1,5)
Therapeutische Radiopharmaka		
Radium RA 223 Dichlorid	7 (1,8)	6 (3,1)
Verschiedene therapeutische Radiopharmaka	0 (0)	2 (1,0)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a (≥ 1 % der Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie ^c n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 385	ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 196
Weitere Therapien		
Prüfmedikament	7 (1,8)	12 (6,1)
Olaparib	5 (1,3)	6 (3,1)
Abirateron ^d	11 (2,9)	2 (1,0)
Sipuleucel-T	1 (0,3)	2 (1,0)
<p>a. ausgenommen Strahlentherapie; in der Gesamtpopulation erhielten 49 (8,9 %) der Patienten im Interventionsarm und 31 (11,1 %) der Patienten im Vergleichsarm ≥ 1 Strahlentherapie als Folgetherapie (für die Teilpopulation liegen keine Angaben vor)</p> <p>b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>c. Patienten können in mehr als einer Folgetherapie gezählt werden.</p> <p>d. Abirateron (9 Patienten im Interventionsarm [2,3 %] vs. 1 Patient im Vergleichsarm [0,5 %]) und Abirateronacetat (2 Patienten im Interventionsarm [0,5 %] vs. 1 Patient im Vergleichsarm [0,5 %])</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Gemäß Studienprotokoll war die Wahl der Folgetherapie nicht eingeschränkt. Für die weitere Behandlung der Patienten liegen in der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ keine Empfehlungen vor [13].

Im Interventionsarm erhielten 25,2 % der Patienten und im Vergleichsarm 32,1 % der Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie VISION eine Folgetherapie. Die Anteile der dabei eingesetzten Wirkstoffe sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Der am häufigsten als Folgetherapie eingesetzte Wirkstoff mit einem Anteil von 13,2 % der Patienten im Interventionsarm und 19,4 % der Patienten im Vergleichsarm war Cabazitaxel. Der Anteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation mit einer Folgetherapie mit Cabazitaxel liegt damit in derselben Größenordnung wie in der Gesamtpopulation (siehe A23-01 [2]). Patienten für die Cabazitaxel infrage kam sollten nicht in die relevante Teilpopulation eingeschlossen werden (siehe Abschnitt I 3.2.1). Daher bleibt es unklar, warum so viele Patienten eine Folgetherapie mit Cabazitaxel erhalten haben, obwohl wenige Monate zuvor die Prüffärztin oder der Prüfarzt eine fehlende Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie festgestellt hatte. Gründe, weshalb die Behandlungsfähigkeit der Patienten mit Cabazitaxel für die Folgetherapie anders eingeschätzt wurde und um welche Folgetherapielinie es sich handelt liegen nicht vor.

I 3.2.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
VISION	ja	ja	nein	nein	ja	ja ^b	niedrig

a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen

b. nachträgliche Änderung des Studienprotokolls, die die Aufklärung der Patienten verbessern und damit der erhöhten Häufigkeit zurückgezogener Einwilligungserklärungen im Vergleichsarm entgegenwirken soll. Auswirkungen werden endpunktspezifisch bewertet.

ADT: Androgendeprivationstherapie; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VISION als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

I 3.2.8 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass es sich bei der Studie VISION um eine multinationale Studie handelt, wobei über 99 % aller Patienten in Ländern der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) randomisiert wurden [5]. OECD-Länder verfügen gemäß den Ausführungen des pU über ein im Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Laut pU wird zudem seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt [17]. Da über 99 % der in der VISION-Studie eingeschlossenen Patienten aus einem OECD-Land stammen, geht der pU davon aus, dass die diesbezüglichen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - symptomatische skelettbezogene Ereignisse
 - stärkster Schmerz, erhoben mit dem Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) Item 3
 - Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben mit dem BPI-SF Item 9a-g
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate(FACT-P)-Gesamtscore
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Myelosuppression (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ] „Haematopoetische Zytopenien“, schwere UEs)
 - Mundtrockenheit (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für Patienten in der relevante Teilpopulation zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis ^b	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUES	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Myelosuppression (SMQ ^d , schwere UEs ^c)	Mundtrockenheit (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^e
VISION ^f	j	j	n ^g	n ^g	n ^g	n ^g	j	j	j	j	j	j
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>b. kombinierter Endpunkt, beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen. Die Auswertungen zum kombinierten Endpunkt sind in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung nicht geeignet, die Einzelkomponenten werden als separate Endpunkte herangezogen (siehe Abschnitt I 4.3)</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“</p> <p>e. Als weitere spezifische UEs wurden ausgewählt: Akutes Nierenversagen (SMQ, SUES), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Harnwegsinfektion (PT, UEs)</p> <p>f. Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden</p> <p>g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; j: ja; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan; n: nein; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Anmerkung zu eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Auswertungen auf Basis aller randomisierter Patienten herangezogen. Der Grund dafür ist, dass das Gesamtüberleben in der Studie VISION im Gegensatz zu allen anderen Endpunkten bis zum Studienende erhoben wurde (Angaben zur geplanten Nachbeobachtung für alle Endpunkte siehe Abschnitt I 3.2.3). Dabei gehen auch

diejenigen Patienten in die Auswertung ein, die ihre Einwilligung zur Behandlung zwar zurückgezogen haben, aber einverstanden waren, an der Langzeitbeobachtung der Studie teilzunehmen. Daher führt die erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen zur Behandlung nicht dazu, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Zusätzlich werden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (relevante Teilpopulation), dargestellt.

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse setzt sich aus folgenden Einzelkomponenten zusammen:

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Auswertungen der einzelnen Komponenten ohne Berücksichtigung von Todesfällen relevant (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3).

Der pU gibt an, dass symptomatische skelettbezogene Ereignisse bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie, erhoben wurden. Jedoch macht der pU keine Angaben dazu, ob für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, ebenfalls 30 Tage nachbeobachtet wurden. Zwar legt der pU Angaben vor zu Patienten, die an Tag 1 zensiert wurden (2 [1 %] vs. 6 [3 %] Patienten in der relevanten Teilpopulation). Es bleibt jedoch nach wie vor unklar, ob bzw. wie lange Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, tatsächlich nachbeobachtet wurden. Dennoch können die Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse, die auf Patienten der relevanten Teilpopulation basieren, herangezogen werden. Für diese Patienten liegen im Gegensatz zur Gesamtpopulation selbst für den Fall, dass alle Patienten mit zurückgezogener Einwilligung nicht nachbeobachtet wurden, die differenziellen Anteile an nicht in die Bewertung eingegangenen Patienten bei < 15 Prozentpunkten. Darüber hinaus werden jeweils nur die Auswertungen des pU herangezogen, die keine Todesfälle berücksichtigen.

Patientenberichtete Endpunkte (BPI-SF, EQ-5D VAS, FACT-P)

Der pU liefert Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P), die auf Ergebnissen der Patienten

der relevanten Teilpopulation beruhen. Für diese Patientenpopulation gilt jedoch ebenso wie für Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie VISION, dass der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen > 15 Prozentpunkte beträgt (für alle Skalen ca. 20 Prozentpunkte). Außerdem sind die Anteile von Patienten mit Erhebung im Studienverlauf, insbesondere im Kontrollarm, stark rückläufig. Beispielsweise beträgt ab Zyklus 5 (entspricht Woche 30) die Differenz der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen > 40 Prozentpunkte, wobei im Kontrollarm der Anteil an Patienten mit Erhebung bereits auf unter 12 % sinkt. Somit kann nicht mehr von einer Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden. Aus oben genannten Gründen sind die Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Nachbeobachtung für diese Endpunkte nur bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch geplant war, und somit Zensierungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen, da z. B. nach einer Progression die patientenberichteten Endpunkte nicht weiter erhoben wurden.

Erste Einnahme eines Opioids

Im Modul 4 A legt der pU für den Endpunkt Schmerzen unter anderem 2 Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioids vor, eine Auswertung inklusive der Ereignisse klinische Progression oder Tod und eine Auswertung exklusive Progression oder Tod.

Grundsätzlich ist Schmerz bzw. Schmerzprogression ein patientenrelevanter Endpunkt, jedoch ist er über die erste Einnahme eines Opioids nur indirekt messbar. Zudem ist mit der ersten Einnahme eines Opioids keine Aussage zur Schmerzprogression bei Patienten möglich, die bereits vor der Studienmedikation Opioide erhielten. In der Gesamtpopulation der Studie VISION erhielten > 20 % derjenigen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, vorher Opioide. Für diese Patienten stellt die erste Einnahme eines Opioids während der Studie vermutlich eine Fortführung der bestehenden Schmerztherapie dar. Entsprechende Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor. Angaben zu erfolgten Dosisescalationen der eingenommenen Opioide liegen nicht vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur ersten Einnahme eines Opioids daher nicht herangezogen.

Nebenwirkungen

Gozetotid

In der Studie VISION wurden unerwünschte Ereignisse unter Gozetotid separat erhoben. Es gab jedoch keine Vergleichsgruppe ohne die PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Des Weiteren ist die Erhebung der unerwünschten Ereignisse für Gozetotid potenziell unvollständig. Die Nebenwirkungsendpunkte UEs, schwere UEs, SUEs und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden in der Studie VISION von der Gabe des Wirkstoffs Gozetotid bis zu 6 Tage danach erhoben. Da die PSMA-Diagnostik mit Gozetotid bis zu 6

Wochen vor dem 1. Tag des 1. Zyklus der Studienmedikation erfolgen konnte, ergibt sich eine mögliche Lücke in der Nachbeobachtung von Nebenwirkungen für Gozetotid zwischen der Gabe von Gozetotid und der Gabe der Studienmedikation von bis zu 5 Wochen. Außerdem haben die Patienten zum Zeitpunkt der PSMA-Diagnostik mit Gozetotid und im Zeitraum bis zur Gabe der Studienmedikation eine patientenindividuelle Therapie, einschließlich ADT, erhalten. Nebenwirkungen können somit nicht eindeutig dem Diagnostikum Gozetotid zugeordnet werden. Aus den genannten Gründen sind die Daten zu allen Nebenwirkungsendpunkten von Gozetotid nicht für die Nutzenbewertung verwertbar und werden im Anhang ergänzend dargestellt (siehe I Anhang B.1).

Nach einer qualitativen Betrachtung der dargestellten Nebenwirkungen von Gozetotid wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass relevante direkte Nebenwirkungen von Gozetotid vorliegen, welche die Ergebnisse der Studie VISION zum Vergleich von Lutetium-177 und patientenindividuellen Therapie infrage stellen (siehe auch Abschnitt I 3.2).

Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie

Zu den Nebenwirkungsendpunkten schwere UEs, SUE, Abbruch wegen UEs, Myelosuppression (SMQ, schwere UEs), Mundtrockenheit (PT, UEs), Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs) sowie Harnwegsinfektion (PT, UEs) sind für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen relevant, die auf Ergebnissen der Patienten beruhen, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (relevante Teilpopulation). Der Grund ist, dass der differenzielle Anteil an nicht in die Auswertungen eingegangenen Patienten für diese Population < 15 Prozentpunkte beträgt.

In der vorliegenden Bewertung werden Auswertungen zu Nebenwirkungen berücksichtigt, die keine symptomatischen skelettbezogenen Ereignisse enthalten. Anders als für die restlichen Endpunkte zu Nebenwirkungen legt der pU für den Endpunkt Abbruch wegen UEs lediglich Auswertungen einschließlich symptomatischer skelettbezogener Ereignisse vor: 0 vs. 3 (1,8 %) Patienten brachen die Therapie wegen Rückenmarkskompression ab (siehe Tabelle 27). Für den Vergleichsarm stellt dies 21 % der Abbrüche wegen UEs dar. Dies wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis ^b	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Myelosuppression (SMQ ^d , schwere UEs ^e)	Mundtrockenheit (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^e	
VISION ^f	N	N	H ^{g, h}	L ⁱ	L ⁱ	L ⁱ	L ⁱ	H ^{h, j}	H ^{h, j}	H ^{j, k, l}	H ^{h, j}	H ^{h, j, k}	H ^{h, j, m}	
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>b. beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“</p> <p>e. Als weitere spezifische UEs wurden ausgewählt: Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Harnwegsinfektion (PT, UEs)</p> <p>f. Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden; für das Gesamtüberleben wird auch die Gesamtpopulation dargestellt</p> <p>g. Effekte der Einzelkomponenten nicht konsistent (Details siehe Abschnitt I 4.1); Einschätzung des Verzerrungspotenzials gilt für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts</p> <p>h. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern</p> <p>i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>j. großer Unterschied nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)</p> <p>k. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>l. enthält skelettbezogene Ereignisse (Details siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>m. für Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Harnwegsinfektion: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; H: hoch; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Anders als für die übrigen Endpunkte basiert diese Einschätzung auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie VISION (siehe Abschnitt I 4.1). Zwar haben in der Gesamtpopulation 15 (2,7 %) vs. 33 (11,8 %) der Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme im Verlauf der Studie zurückgezogen und wurden aus diesem Grund für den Endpunkt Gesamtüberleben zensiert. Der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, lag jedoch bei 0 vs. 2 (0,7 %) Patienten. Somit ist der Anteil an in die Auswertung eingegangenen Patienten trotz hoher differenzieller Anteile an zurückgezogenen Einwilligungen zur Studienteilnahme ausreichend ähnlich. Wie in Abschnitt I 3.2.2 beschrieben, besteht für die Gesamtpopulation eine Unsicherheit hinsichtlich des Anteils der Patienten in der Studie VISION, für die Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Da die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben für die Gesamt- und die Teilpopulation konsistent sind und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird, können in der vorliegenden Nutzenbewertung für diesen Endpunkt maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet, werden (siehe Abschnitt I 4.3).

Die Auswertungen des kombinierten Endpunkts Symptomatische skelettbezogene Ereignisse sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; in der vorliegenden Datensituation werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts als separate Endpunkte herangezogen (siehe Abschnitt I 4.3). Daher gilt die in Tabelle 14 dargestellte Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für die in dieser Nutzenbewertung herangezogenen Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts. Die Endpunkte neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff sowie Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen (Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse) haben demnach aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für patientenberichtete Endpunkte (BPI-SF, FACT-P, EQ-5D) liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1), daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen haben aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern und großen Unterschieden (> 5 Prozentpunkte) nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Mundtrockenheit sowie Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Harnwegsinfektion geht zusätzlich die fehlende

Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung in die Einschätzung des Verzerrungspotenzials ein. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kommt hinzu, dass symptomatische skelettbezogene Ereignisse miterfasst wurden (siehe Abschnitt I 4.1).

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lutetium-177 + ADT mit einer patientenindividuellen Therapie bei Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten mCRPC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang C dargestellt. In I Anhang B befinden sich ergänzend dargestellte Ergebnisse zu den Nebenwirkungen von Gozetotid und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs für die relevante Teilpopulation in der Studie VISION.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a		ADT + patientenindividuelle Therapie ^a		Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
VISION (relevante Teilpopulation: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)					
Mortalität					
Gesamtüberleben (Gesamtpopulation ^c)	551	15,3 [14,2; 16,9] 343 (62,3)	280	11,3 [9,8; 13,5] 187 (66,8)	0,62 [0,52; 0,74]; < 0,001
Gesamtüberleben (Teilpopulation)	385	14,6 [13,2; 16,0] 240 (62,3)	196	10,5 [8,5; 13,6] 129 (65,8)	0,63 [0,5; 0,78]; < 0,001
Morbidität					
<i>Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis^d (ergänzend dargestellt^e)</i>	385	<i>n. e.</i> 60 (15,6)	196	<i>n. e.</i> 34 (17,3)	0,36 [0,23; 0,56]; < 0,001
Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch	385	<i>n. e.</i> 16 (4,2)	196	<i>n. e.</i> 1 (0,5)	4,27 [0,56; 32,72]; 0,129
Rückenmarkskompression	385	<i>n. e.</i> 7 (1,8)	196	<i>n. e.</i> 12 (6,1)	0,14 [0,05; 0,38]; < 0,001
Tumorbezogener orthopädischer Eingriff	385	<i>n. e.</i> 10 (2,6)	196	<i>n. e.</i> 3 (1,5)	0,64 [0,16; 2,47]; 0,509
Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen	385	<i>n. e.</i> 54 (14,0)	196	<i>n. e.</i> 31 (15,8)	0,39 [0,25; 0,63]; < 0,001
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) ^f	keine geeigneten Daten vorhanden ^g				
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) ^f	keine geeigneten Daten vorhanden ^g				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^h	keine geeigneten Daten vorhanden ^g				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) ⁱ	keine geeigneten Daten vorhanden ^g				

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a		ADT + patientenindividuelle Therapie ^a		Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungenⁱ					
UEs (ergänzend dargestellt)	366	0,69 [0,66; 0,76] 361 (98,6)	167	0,72 [0,53; 0,92] 143 (85,6)	-
SUEs	366	18,20 [n. b.; n. b.] 129 (35,2)	167	13,34 [n. b.; n. b.] 44 (26,3)	0,64 [0,45; 0,91]; 0,013
Schwere UEs ^k	366	8,08 [6,77; 11,5] 187 (51,1)	167	6,05 [n. b.; n. b.] 59 (35,3)	0,79 [0,58; 1,07]; 0,121
Abbruch wegen UEs ^l	366	n. e. 63 (17,2)	167	n. e. 14 (8,4)	0,98 [0,54; 1,77]; 0,940
Myelosuppression (SMQ ^m , schwere UEs ^k)	366	n. e. 88 (24,0)	167	n. e. 10 (6,0)	2,16 [1,11; 4,19]; 0,020
Mundtrockenheit (PT, UEs)	366	n. e. 140 (38,3)	167	n. e. 1 (0,6)	51,27 [7,17; 366,89]; < 0,001
Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs)	366	n. e. 4 (1,1)	167	n. e. 5 (3,0)	0,18 [0,05; 0,74]; 0,009
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	366	1,97 [1,71; 2,56] 277 (75,7)	167	6,47 [n. b.; n. b.] 59 (35,3)	2,04 [1,54; 2,70]; < 0,001
Harnwegsinfektion (PT, UEs)	366	n. e. 45 (12,3)	167	n. e. 1 (0,6)	11,53 [1,58; 84,10]; 0,002

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a		ADT + patientenindividuelle Therapie ^a		Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>b. Effekt und KI: Cox- Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L), Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1 vs. 2) und Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor als Teil der Studienmedikation zu Beginn der Studie (ja vs. nein). Für Endpunkte der Nebenwirkungen unstratifiziert</p> <p>c. aus Dossierbewertung A23-01 [2]</p> <p>d. beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen</p> <p>e. Der kombinierte Endpunkt wird ergänzend dargestellt, da die Effekte in den einzelnen Komponenten nicht gleichgerichtet sind. Für weitere Details siehe Abschnitt I 4.1.</p> <p>f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>g. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>h. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>i. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um $\geq 23,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 156).</p> <p>j. Gemäß Studienprotokoll Version 3.0 sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. Allerdings wurden unter UEs 10 (2,7 %) vs. 2 (1,2 %) Patienten mit Ereignis für die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ dokumentiert.</p> <p>k. Schwere Ues sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>l. Die Zahlen beruhen auf den Angaben des pU zu Abbrüchen wegen Ues einschließlich Ereignissen, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten. Darin enthalten sind 3 Patienten im Vergleichsarm, die die Therapie wegen Rückenmarkskompression abbrachen (verglichen mit 0 Patienten im Interventionsarm).</p> <p>m. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a		ADT + patientenindividuelle Therapie ^a		Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; IU: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; Lutetium-177: (¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Es ergibt sich ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Morbidität

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Die Effekte der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse sind nicht konsistent. Für den Endpunkt neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch zeigt sich quantitativ ein Nachteil von Lutetium-177 nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid, während sich bei den restlichen Einzelkomponenten Vorteile

zeigen. Es ist unklar, in welchem Umfang die Ereignisse des Endpunkts neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch in das Ergebnis des kombinierten Endpunkts eingegangen sind und wie sich das auf den Effekt des kombinierten Endpunkts auswirkt. In der vorliegenden Datensituation wird der kombinierte Endpunkt somit ergänzend dargestellt, die Ergebnisse fließen jedoch nicht in die Ableitung zum Zusatznutzen ein (siehe Abschnitt I 4.1). Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts gehen als relevante Endpunkte separat in die vorliegende Bewertung ein.

Für die Endpunkte Rückenmarkskompression und Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Für die Endpunkte neuer symptomatischer Knochenbruch und Tumorbezogener orthopädischer Eingriff zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

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

Für die Endpunkte Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-P, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

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

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs)

Für den Endpunkt Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

Myelosuppression (SMQ, schwere UEs), Mundtrockenheit (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Harnwegsinfektion (PT, UEs)

Für die Endpunkte Myelosuppression (SMQ, schwere UEs), Mundtrockenheit (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) sowie Harnwegsinfektion (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie VISION werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Merkmale keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff sowie Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen

Die Endpunkte neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff sowie Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen werden (als Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts Symptomatische skelettbezogene Ereignisse) als schwerwiegend / schwer angesehen. Es handelt sich um Ereignisse, die belastende Auswirkungen auf die Patienten und deren Alltagsaktivitäten haben.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben (Gesamtpopulation)	15,3 vs. 11,3 Monate HR: 0,62 [0,52; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Gesamtüberleben (Teilpopulation)	14,6 vs. 10,5 Monate HR: 0,63 [0,5; 0,78]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch	n. e. vs. n. e. HR: 4,27 [0,56; 32,72]; p = 0,129	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rückenmarks- kompression	n. e. vs. n. e. HR: 0,14 [0,05; 0,38]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Tumorbezogener orthopädischer Eingriff	n. e. vs. n. e. HR: 0,64 [0,16; 2,47]; p = 0,509	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen	n. e. vs. n. e. HR: 0,39 [0,25; 0,63]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Stärkster Schmerz (BPI- SF Item 3)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	18,20 vs. 13,34 HR: 0,64 [0,45; 0,91]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Schwere UEs	8,08 vs. 6,05 HR: 0,79 [0,58; 1,07]; p = 0,121	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,54; 1,77]; p = 0,940	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Myelosuppression (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,16 [1,11; 4,19] HR: 0,46 [0,24; 0,90] ^d ; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Mundtrockenheit (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 51,27 [7,17; 366,89] HR: 0,02 [0,003; 0,14] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Akutes Nierenversagen (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,18 [0,05; 0,74]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	1,97 vs. 6,47 HR: 2,04 [1,54; 2,70] HR: 0,49 [0,37; 0,65] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Harnwegsinfektion (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 11,53 [1,58; 84,10] HR: 0,09 [0,01; 0,63] ^d ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸GA-)Gozetotid; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat; n. e.: nicht erreicht; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lutetium-177 + ADT^a im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie^b, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rückenmarkskompression: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich ▪ Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Akutes Nierenversagen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Myelosuppression: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mundtrockenheit: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Harnwegsinfektion: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß beträchtlich
keine geeigneten Daten zu den Endpunkten Stärkster Schmerz, Beeinträchtigung durch Schmerz und Gesundheitszustand sowie zu Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	
a. mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs mit z. B. Enzalutamid oder Abirateron b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen ADT: Androgendeprivationstherapie; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸ GA-)Gozetotid; Lutetium-177: (¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraetaxetan; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich in der Studie VISION sowohl positive als auch negative Effekte für Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT +

patientenindividueller Therapie, jeweils nach PSMA-Diagnostik mit Gozetotid. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf einen verkürzten Zeitraum (bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumortherapie).

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigt sich für den Endpunkt Rückenmarkskompression und Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Für die Endpunkte SUEs und akutes Nierenversagen (SUEs) zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering (SUEs) bzw. beträchtlich (akutes Nierenversagen). Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich für die Endpunkte Myelosuppression (schwere UEs), Mundtrockenheit (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Harnwegsinfektion (UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering (Myelosuppression) bzw. beträchtlich (Mundtrockenheit, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Harnwegsinfektion). Insgesamt stellen die negativen Effekte den Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage. Die Datenlage zur Studie VISION ist somit insgesamt unverändert im Vergleich zur Bewertung im Addendum A23-46 [3].

Für den Wirkstoff Gozetotid liegen keine Nebenwirkungen in relevantem Umfang vor, die angesichts des Zusatznutzens von Lutetium-177 + ADT im Vergleich zu patientenindividueller Therapie grundsätzlich gegen das Heranziehen der Studie VISION für die Nutzenbewertung von Gozetotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sprechen (siehe Abschnitt I 4.1). Die Ergebnisse der Studie VISION (Anreicherungsdesign) werden somit zur Nutzenbewertung von Gozetotid (für die Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit einem progredienten mCRPC und für die Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon), Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Gozetotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit progredienten mCRPC, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Gozetotid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Gozetotid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem progredienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC): Identifizierung ^c von Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist ^d	eine patientenindividuelle Therapie ^{e, f} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ▪ Enzalutamid, ▪ Cabazitaxel, ▪ Olaparib, ▪ Best supportive Care (BSC)^g, unter Berücksichtigung der Vortherapien der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^h ▪ Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Gemäß G-BA kommen zur Beantwortung der Fragestellung grundsätzlich verschiedene Studiendesigns in Betracht, wobei vor allem Strategiedesign, Interaktionsdesign und Anreicherungsdesign zu unterscheiden sind.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei Gozetotid handelt es sich um das erste zugelassene Arzneimittel, das zur Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progredienten, mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist, eingesetzt werden kann. Der Vergleich mit einem anderen diagnostischen Test kommt nicht in Betracht.</p> <p>c. Gozetotid wird für die Detektion von PSMA-positiven Läsionen durch PET vor dem Gebrauch mit Gallium-68 radioaktiv markiert.</p> <p>d. (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs, zur Behandlung von Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden</p> <p>e. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von Eintretender Symptomatik o.Ä.). Bei der Erkrankung des mCRPC handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu. Eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie wird vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>g. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>h. In die Studie VISION wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS > 2 übertragen werden können.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸GA-)Gozetotid; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PET: Positronenemissionstomografie; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-01_177lu-lutetiumvipivotidtraxetan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom); Addendum zum Auftrag A23-01 [online]. 2023 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-46_177lu-lutetiumvipivotidtraxetan_addendum-zum-projekt-a23-01_v1-0.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gadopiclenol (kontrastverstärkte Magnetresonanztomografie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 01.07.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-37>.
5. Advanced Accelerator Applications. 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); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
6. Endocyte. Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511664>.
7. Endocyte. 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) [online]. [Zugriff: 14.08.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000459-41.
8. Sartor O, Bono J, Chi KN et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2021; 385(12): 1091-1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraacetat (Prostatakarzinom, Kombination mit Androgendeprivationstherapie, PSMA-positiv, metastasiert, kastrationsresistent, Progredienz nach Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 17.07.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/915/>.
10. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M et al. (68)Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017; 44(6): 1014-1024. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3670-z>.
11. Novartis. Locametz 25 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel [online]. 2024 [Zugriff: 17.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Novartis. Pluvicto 1 000 MBq/ml Injektions-/Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 17.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 7.0; AWMF-Registernummer: 043-022OL [online]. 2024 [Zugriff: 17.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_7/LL_Prostatakarzinom_Langversion_7.0.pdf.
14. AstraZeneca. Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 29.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. European Medicines Agency. Lynparza; Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. [Zugriff: 29.08.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/lynparza-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 29.08.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-106_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Herzinsuffizienz; Berichtsplan [online]. 2021. URL: https://www.iqwig.de/download/v20-05_dmp-herzinsuffizienz_berichtsplan_v1-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
prostate cancer [Condition/disease] AND gozetotide OR PSMA-11 [Other terms]
(lutetium AND vipivotide tetraxetan) OR (lu 177 psma 617) OR 177Lu-PSMA-617

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
gozetotid* OR PSMA-11 OR PSMA11 OR "PSMA 11"
(lutetium* AND vipivotid* AND tetraxetan*) OR (177 Lu-PSMA-617) OR 177-Lu-PSMA-617 OR 177Lu-PSMA-617 OR (177Lu PSMA 617) OR (Lu177 PSMA-617) OR Lu177-PSMA-617 OR Lu177PSMA-617

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

I Anhang B.1 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen von Gozetotid

Tabelle 19: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu Nebenwirkungen (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nicht randomisierte Patienten		Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a		ADT + patientenindividuelle Therapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
VISION (Gesamtpopulation^b [N = 1003])						
Nebenwirkungen^{c, d}						
UEs	172	12 (7,0)	551	79 (14,3)	280	31 (11,1)
SUEs	172	8 (4,7)	551	5 (0,9)	280	3 (1,1)
schwere UEs ^e	172	8 (4,7)	551	10 (1,8)	280	3 (1,1)
Als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gemeldet ^f						
UEs	172	0 (0,0)	551	45 (8,2)	280	10 (3,6)
SUEs	172	0 (0,0)	551	1 (0,2)	280	0 (0,0)
Schwere UEs ^e	172	0 (0,0)	551	4 (0,7)	280	0 (0,0)
Tödliche UEs ^g	172	2 (1,2)	551	1 (0,2)	280	0 (0,0)
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>b. inklusive der Patienten mit PSMA-negativen Läsionen, die nicht randomisiert wurden</p> <p>c. Der Erhebungszeitraum für die dargestellten UEs war ab dem Tag der Gozetotid-Gabe und bis zu 6 Tage nach dem Tag der Gozetotid-Gabe. Alle UEs die als „möglicherweise“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ im Zusammenhang Gozetotid stehend gemeldet wurden, wurden bis zum Tag 1 Zyklus 1 von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie bzw. ADT + patientenindividuelle Therapie erfasst.</p> <p>d. Gemäß Studienprotokoll (Version 3.0) sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. Allerdings listet der pU unter den aufgetretenen UEs nach SOC/PT auch solche UEs, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, beispielsweise das SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“.</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>f. keine Unterscheidung, ob der Zusammenhang mit Gozetotid oder mit BSC besteht</p> <p>g. Laut pU handelt es sich bei den 3 Todesfällen um einen Herz-Kreislauf-Stillstand, eine linksventrikuläre Dysfunktion und ein subdurales Hämatom. Laut pU wurde keines dieser Ereignisse als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend bewertet.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BSC: Best supportive Care; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Gozetotid: Gallium-⁶⁸GA-)Gozetotid; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; PSMA: prostata-spezifisches Membranantigen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 20: Ergänzend dargestellte UEs^{a, b, c} nach SOC/PT (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patienten mit Ereignis n (%)
	Gallium-(⁶⁸ Ga)-Gozetotid N = 1003
VISION (Gesamtpopulation^e)	
Gesamtrate UEs	122 (12,2)
Blood and lymphatic system disorders	17 (1,7)
Anaemia	7 (0,7)
Lymphopenia	6 (0,6)
Neutropenia	2 (0,2)
Cardiac disorders	2 (0,2)
Gastrointestinal disorders	35 (3,5)
Abdominal pain	3 (0,3)
Ascites	2 (0,2)
Constipation	5 (0,5)
Diarrhoea	4 (0,4)
Dry mouth	4 (0,4)
Nausea	8 (0,8)
Stomatitis	2 (0,2)
Vomiting	5 (0,5)
General disorders and administration site conditions	33 (3,3)
Asthenia	9 (0,9)
Fatigue	12 (1,2)
Influenza like illness	2 (0,2)
Oedema peripheral	6 (0,6)
Infections and infestations	6 (0,6)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (0,5)
Fall	3 (0,3)
Investigations	4 (0,4)
Alanine aminotransferase increased	2 (0,2)
Weight decreased	2 (0,2)
Metabolism and nutrition disorders	10 (1)
Decreased appetite	5 (0,5)

Tabelle 20: Ergänzend dargestellte UEs^{a, b, c} nach SOC/PT (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patienten mit Ereignis n (%)
	Gallium-(⁶⁸ Ga-)Gozetotid N = 1003
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	25 (2,5)
Arthralgia	4 (0,4)
Back pain	8 (0,8)
Bone pain	2 (0,2)
Flank pain	3 (0,3)
Myalgia	4 (0,4)
Pain in extremity	4 (0,4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,2)
Nervous system disorders	7 (0,7)
Spinal cord compression	2 (0,2)
Psychiatric disorders	3 (0,3)
Renal and urinary disorders	6 (0,6)
Haematuria	2 (0,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (1)
Cough	2 (0,2)
Dyspnoea	4 (0,4)
Productive cough	2 (0,2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0,2)
Vascular disorders	4 (0,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Der Erhebungszeitraum für UEs war ab dem Tag der Gozetotid-Gabe und bis zu 6 Tage nach dem Tag der Gozetotid-Gabe. Alle UEs die als „möglicherweise“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ im Zusammenhang mit Gozetotid stehend gemeldet wurden, wurden bis zum Tag 1 Zyklus 1 von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie bzw. ADT + patientenindividuelle Therapie erfasst.</p> <p>c. Gemäß Studienprotokoll (Version 3.0) sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. Allerdings listet der pU unter den aufgetretenen UEs nach SOC/PT auch solche UEs, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, beispielsweise das SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“.</p> <p>d. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>e. inklusive der Patienten mit PSMA-negativen Läsionen, die nicht randomisierte wurden</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CT: Computertomografie; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸GA-)Gozetotid; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 21: Ergänzend dargestellte SUEs^{a, b, c} nach SOC/PT (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)
SOC ^d PT ^d	Gallium-(⁶⁸ Ga-)Gozetotid N = 1003
VISION (Gesamtpopulation^e)	
Gesamtrate SUEs	16 (1,6)
Cardiac disorders	2 (0,2)
Gastrointestinal disorders	3 (0,3)
Nervous system disorders	3 (0,3)
Spinal cord compression	2 (0,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Der Erhebungszeitraum für SUEs war ab dem Tag der Gozetotid-Gabe und bis zu 6 Tage nach dem Tag der Gozetotid-Gabe. Für Patienten, die nicht randomisiert wurden, wurde die Erhebung der SUEs auch nach 6 Tagen nach dem Tag der Gozetotid-Gabe fortgesetzt. Alle SUEs die als „möglicherweise“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ im Zusammenhang mit Gozetotid stehend gemeldet wurden, wurden bis zum Tag 1 Zyklus 1 von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie bzw. ADT + patientenindividuelle Therapie erfasst.</p> <p>c. Gemäß Studienprotokoll (Version 3.0) sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. Allerdings listet der pU unter den aufgetretenen UEs nach SOC/PT auch solche UEs, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, beispielsweise das SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“.</p> <p>d. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>e. inklusive der Patienten mit PSMA-negativen Läsionen, die nicht randomisierte wurden</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CT: Computertomografie; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸GA-)Gozetotid; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 22: Ergänzend dargestellte schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^{a, b, c} nach SOC/PT (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid)

Studie SOC ^d PT ^d	Patienten mit Ereignis n (%)
	Gallium-(⁶⁸ Ga-)Gozetotid N = 1003
VISION (Gesamtpopulation^e)	
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	21 (2,1)
Blood and lymphatic system disorders	3 (0,3)
Lymphopenia	2 (0,2)
Cardiac disorders	2 (0,2)
Gastrointestinal disorders	3 (0,3)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0,2)
Nervous system disorders	3 (0,3)
Spinal cord compression	2 (0,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Der Erhebungszeitraum für schwere UEs war ab dem Tag der Gozetotid-Gabe und bis zu 6 Tage nach dem Tag der Gozetotid-Gabe. Für Patienten, die nicht randomisiert wurden, wurde die Erhebung der schweren UEs auch nach 6 Tagen nach dem Tag der Gozetotid-Gabe fortgesetzt. Alle schweren UEs die als „möglicherweise“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ im Zusammenhang mit Gozetotid stehend gemeldet wurden, wurden bis zum Tag 1 Zyklus 1 von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie bzw. ADT + patientenindividuelle Therapie erfasst.</p> <p>c. Gemäß Studienprotokoll (Version 3.0) sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. Allerdings listet der pU unter den aufgetretenen UEs nach SOC/PT auch solche UEs, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, beispielsweise das SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“.</p> <p>d. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>e. inklusive der Patienten mit PSMA-negativen Läsionen, die nicht randomisierte wurden</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidetraxetan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 23: Ergänzend dargestellte AESI des pU^{a, b} (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid) (mehreseitige Tabelle)

Studie AESI ^{a, b} Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%)
	Gallium-(⁶⁸ Ga-)Gozetotid N = 1003
VISION (Gesamtpopulation^c)	
Fatigue	
UEs	22 (2,2)
SUEs	0 (0)
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	1 (0,1)
Myelosuppression	
UEs	17 (1,7)
SUEs	1 (0,1)
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	3 (0,3)
Übelkeit und Erbrechen	
UEs	13 (1,3)
SUEs	0 (0)
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	0 (0)
Hepatotoxizität	
UEs	6 (0,6)
SUEs	1 (0,1)
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	1 (0,1)
Trockener Mund	
UEs	4 (0,4)
SUEs	0 (0)
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	0 (0)
Überempfindlichkeit	
UEs	1 (0,1)
SUEs	0 (0)
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	0 (0)
QT-Verlängerung	
UEs	1 (0,1)
SUEs	1 (0,1)
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	1 (0,1)
Auswirkungen auf die Nieren	
UEs	1 (0,1)
SUEs	1 (0,1)
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	1 (0,1)

Tabelle 23: Ergänzend dargestellte AESI des pU^{a, b} (nach PSMA-PET/CT-Diagnostik mit Gozetotid) (mehrseitige Tabelle)

Studie AESI ^{a, b} Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%)
	Gallium-(⁶⁸ Ga-)Gozetotid N = 1003
<p>a. der pU legt eine Liste der herangezogenen PTs und SMQs vor, basierend auf der MedDRA-Version 23.1</p> <p>b. Der Erhebungszeitraum für UEs war ab dem Tag der Gozetotid-Gabe und bis zu 6 Tage nach dem Tag der Gozetotid-Gabe. Für Patienten, die nicht randomisiert wurden, wurde die Erhebung der UEs auch nach 6 Tagen nach dem Tag der Gozetotid-Gabe fortgesetzt. Alle UEs die als „möglicherweise“, „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ im Zusammenhang mit Gozetotid stehend gemeldet wurden, wurden bis zum Tag 1 Zyklus 1 von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie bzw. ADT + patientenindividuelle Therapie erfasst.</p> <p>c. inklusive der Patienten mit PSMA-negativen Läsionen, die nicht randomisierte wurden</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Gozetotid: Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

I Anhang B.2 Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie vs. ADT + patientenindividueller Therapie

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366	ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167
VISION (relevante Teilpopulation: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)		
Gesamtrate UEs	361 (98,6)	143 (85,6)
Blood and lymphatic system disorders	179 (48,9)	31 (18,6)
Anaemia	121 (33,1)	23 (13,8)
Leukopenia	44 (12,0)	4 (2,4)
Lymphopenia	51 (13,9)	6 (3,6)
Neutropenia	30 (8,2)	3 (1,8)
Thrombocytopenia	68 (18,6)	7 (4,2)
Cardiac disorders	15 (4,1)	5 (3,0)
Eye disorders	37 (10,1)	7 (4,2)
Dry eye	11 (3,0)	2 (1,2)
Gastrointestinal disorders	277 (75,7)	59 (35,3)
Abdominal pain	23 (6,3)	7 (4,2)
Constipation	71 (19,4)	21 (12,6)
Diarrhoea	70 (19,1)	4 (2,4)
Dry mouth	140 (38,3)	1 (0,6)
Dyspepsia	11 (3,0)	1 (0,6)
Nausea	127 (34,7)	30 (18,0)
Vomiting	71 (19,4)	11 (6,6)
General disorders and administration site conditions	227 (62,0)	69 (41,3)
Asthenia	28 (7,7)	15 (9,0)
Fatigue	162 (44,3)	39 (23,4)
Influenza like illness	17 (4,6)	1 (0,6)
Oedema peripheral	33 (9,0)	12 (7,2)
Pain	22 (6,0)	9 (5,4)
Peripheral swelling	10 (2,7)	1 (0,6)
Pyrexia	26 (7,1)	5 (3,0)
Hepatobiliary disorders	10 (2,7)	7 (4,2)
Infections and infestations	115 (31,4)	27 (16,2)
Nasopharyngitis	13 (3,6)	3 (1,8)
Pneumonia	13 (3,6)	4 (2,4)
Urinary tract infection	45 (12,3)	1 (0,6)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366	ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167
Injury, poisoning and procedural complications	66 (18,0)	14 (8,4)
Contusion	13 (3,6)	2 (1,2)
Fall	22 (6,0)	7 (4,2)
Investigations	94 (25,7)	23 (13,8)
Alanine aminotransferase increased	15 (4,1)	4 (2,4)
Aspartate aminotransferase increased	19 (5,2)	3 (1,8)
Blood alkaline phosphatase increased	18 (4,9)	2 (1,2)
Blood creatinine increased	19 (5,2)	4 (2,4)
Blood lactate dehydrogenase increased	11 (3,0)	0 (0,0)
Weight decreased	42 (11,5)	13 (7,8)
Metabolism and nutrition disorders	168 (45,9)	49 (29,3)
Decreased appetite	77 (21,0)	25 (15,0)
Dehydration	13 (3,6)	4 (2,4)
Hyperglycaemia	16 (4,4)	1 (0,6)
Hypoalbuminaemia	20 (5,5)	2 (1,2)
Hypocalcaemia	30 (8,2)	6 (3,6)
Hypokalaemia	27 (7,4)	5 (3,0)
Hyponatraemia	19 (5,2)	7 (4,2)
Hypophosphataemia	24 (6,6)	6 (3,6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	221 (60,4)	66 (39,5)
Arthralgia	79 (21,6)	18 (10,8)
Back pain	80 (21,9)	22 (13,2)
Bone pain	39 (10,7)	15 (9,0)
Flank pain	15 (4,1)	3 (1,8)
Muscle spasms	17 (4,6)	4 (2,4)
Muscular weakness	20 (5,5)	2 (1,2)
Musculoskeletal chest pain	10 (2,7)	7 (4,2)
Myalgia	14 (3,8)	1 (0,6)
Neck pain	12 (3,3)	5 (3,0)
Pain in extremity	32 (8,7)	10 (6,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (2,7)	2 (1,2)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366	ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167
Nervous system disorders	136 (37,2)	47 (28,1)
Dizziness	37 (10,1)	8 (4,8)
Dysgeusia	22 (6,0)	3 (1,8)
Headache	22 (6,0)	4 (2,4)
Peripheral sensory neuropathy	14 (3,8)	4 (2,4)
Psychiatric disorders	51 (13,9)	18 (10,8)
Anxiety	10 (2,7)	5 (3,0)
Confusional state	10 (2,7)	5 (3,0)
Depression	10 (2,7)	1 (0,6)
Insomnia	19 (5,2)	8 (4,8)
Renal and urinary disorders	70 (19,1)	24 (14,4)
Dysuria	10 (2,7)	2 (1,2)
Haematuria	29 (7,9)	9 (5,4)
Urinary retention	10 (2,7)	2 (1,2)
Reproductive system and breast disorders	13 (3,6)	0 (0,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	99 (27,0)	33 (19,8)
Cough	28 (7,7)	9 (5,4)
Dyspnoea	37 (10,1)	18 (10,8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	48 (13,1)	9 (5,4)
Vascular disorders	60 (16,4)	20 (12,0)
Hot flush	16 (4,4)	8 (4,8)
Hypertension	21 (5,7)	7 (4,2)
Hypotension	13 (3,6)	3 (1,8)
<p>a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Angaben des pU übernommen</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan;</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff;</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;</p> <p>UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366	ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167
VISION (relevante Teilpopulation: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)		
Gesamtrate SUEs	136 (37,2)	48 (28,7)
Blood and lymphatic system disorders	18 (4,9)	1 (0,6)
Anaemia	10 (2,7)	1 (0,6)
Gastrointestinal disorders	18 (4,9)	8 (4,8)
General disorders and administration site conditions	17 (4,6)	5 (3,0)
Infections and infestations	40 (10,9)	9 (5,4)
Urinary tract infection	12 (3,3)	1 (0,6)
Metabolism and nutrition disorders	11 (3,0)	4 (2,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15 (4,1)	4 (2,4)
Nervous system disorders	27 (7,4)	13 (7,8)
Spinal cord compression	3 (0,8)	9 (5,4)
Renal and urinary disorders	13 (3,6)	6 (3,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (3,8)	5 (3,0)
<p>a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten im Interventionsarm oder bei ≥ 5 % der Patienten im Vergleichsarm auftraten</p> <p>b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Angaben des pU übernommen</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366	ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167
VISION (relevante Teilpopulation: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	191 (52,2)	64 (38,3)
Blood and lymphatic system disorders	91 (24,9)	10 (6,0)
Anaemia	48 (13,1)	6 (3,6)
Lymphopenia	26 (7,1)	1 (0,6)
Neutropenia	11 (3,0)	1 (0,6)
Thrombocytopenia	30 (8,2)	2 (1,2)
Gastrointestinal disorders	17 (4,6)	6 (3,6)
General disorders and administration site conditions	32 (8,7)	7 (4,2)
Fatigue	20 (5,5)	1 (0,6)
Infections and infestations	43 (11,7)	8 (4,8)
Urinary tract infection	16 (4,4)	1 (0,6)
Investigations	11 (3,0)	3 (1,8)
Metabolism and nutrition disorders	22 (6,0)	8 (4,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	31 (8,5)	10 (6,0)
Back pain	10 (2,7)	4 (2,4)
Nervous system disorders	22 (6,0)	13 (7,8)
Spinal cord compression	3 (0,8)	9 (5,4)
Renal and urinary disorders	19 (5,2)	5 (3,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (3,6)	7 (4,2)
Vascular disorders	23 (6,3)	5 (3,0)
Hypertension	13 (3,6)	2 (1,2)
<p>a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten im Interventionsarm oder bei $\geq 5\%$ der Patienten im Vergleichsarm auftraten.</p> <p>b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Angaben des pU übernommen</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366	ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167
VISION (relevante Teilpopulation: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^d	63 (17,2)	14 (8,4)
Blood and lymphatic system disorders	26 (7,1)	0 (0,0)
Anaemia	11 (3,0)	0 (0,0)
Thrombocytopenia	10 (2,7)	0 (0,0)
Gastrointestinal disorders	5 (1,4)	1 (0,6)
General disorders and administration site conditions	9 (2,5)	2 (1,2)
Fatigue	6 (1,6)	0 (0,0)
Infections and infestations	5 (1,4)	1 (0,6)
Investigations	5 (1,4)	1 (0,6)
Metabolism and nutrition disorders	5 (1,4)	1 (0,6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (1,1)	2 (1,2)
Nervous system disorders	5 (1,4)	5 (3,0)
Spinal cord compression	0 (0,0)	3 (1,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (0,8)	2 (1,2)
Dyspnoea	1 (0,3)	2 (1,2)
<p>a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm zum Abbruch führten.</p> <p>b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Angaben des pU übernommen</p> <p>d. UEs, die zum Abbruch von entweder von Lutetium-177 oder BSC/BSoc führten.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BSC: Best supportive Care; BSoc: Best Standard of Care; Lutetium-177: (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang C.1 Gesamtüberleben

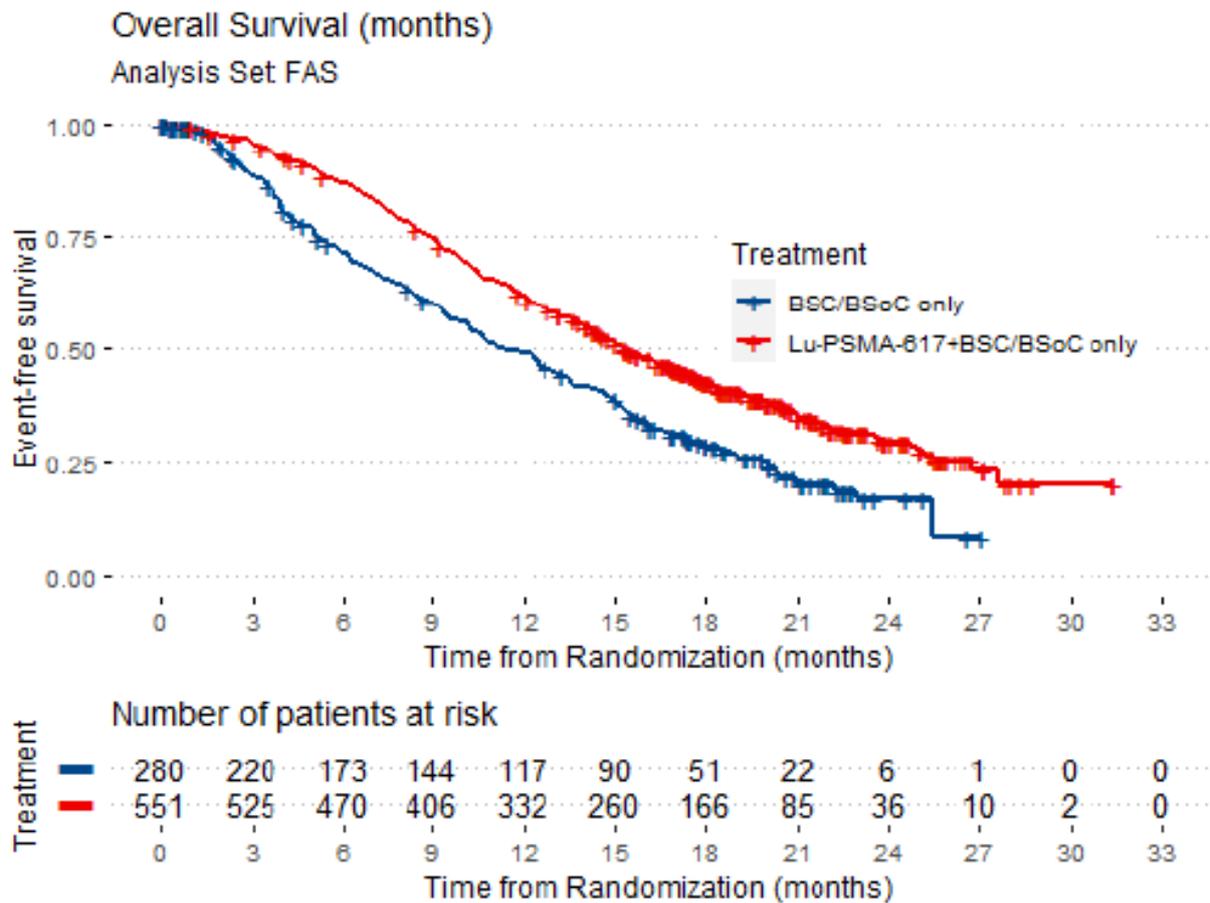


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie VISION, Gesamtpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

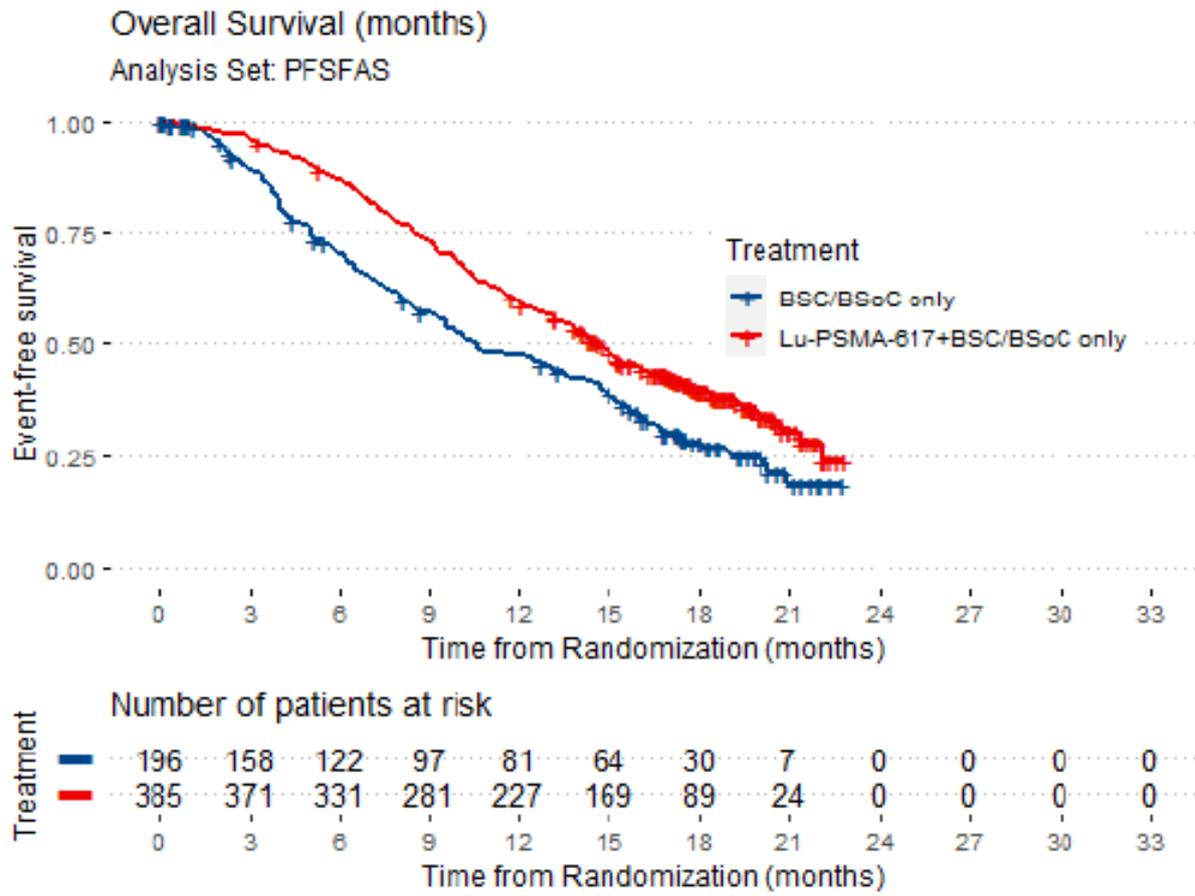


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

I Anhang C.2 Morbidität

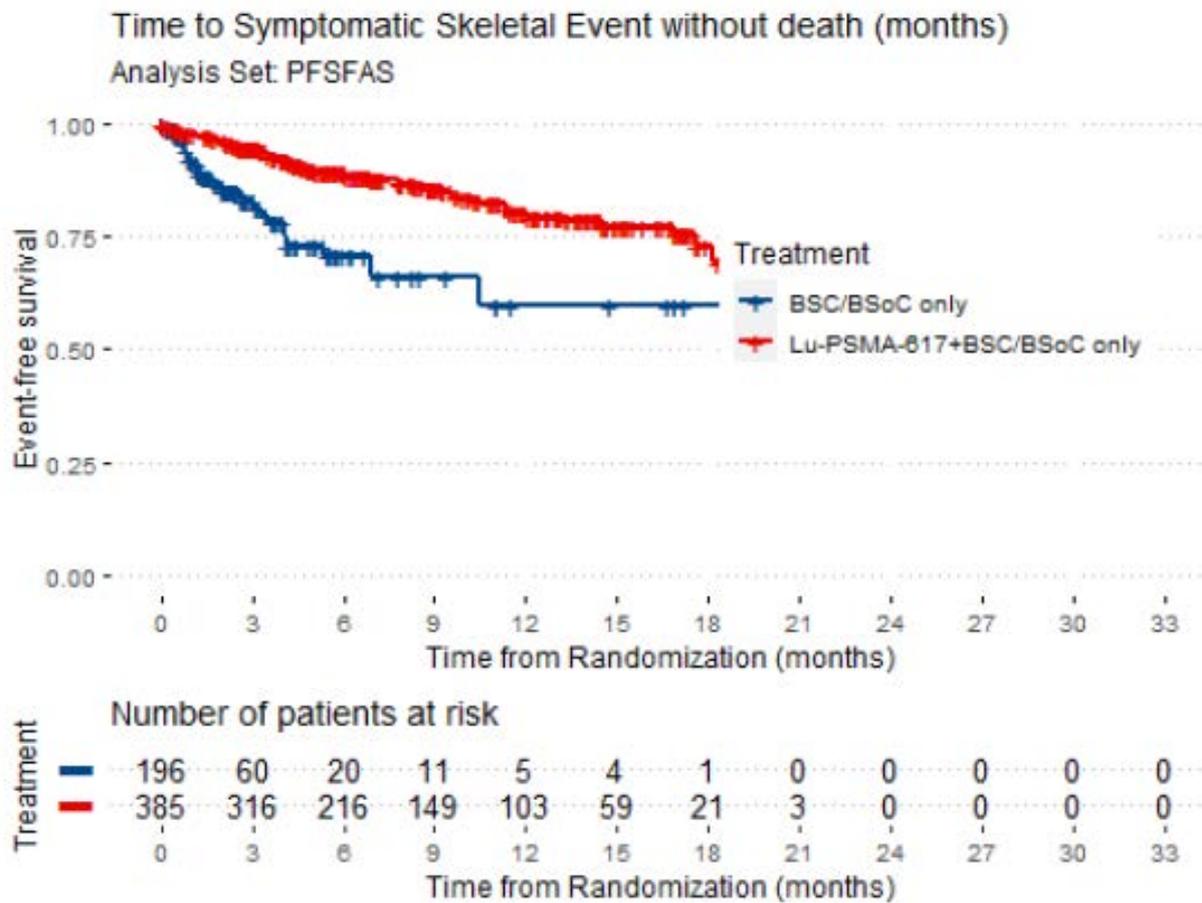


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum kombinierten Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse (exklusive Todesfälle), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

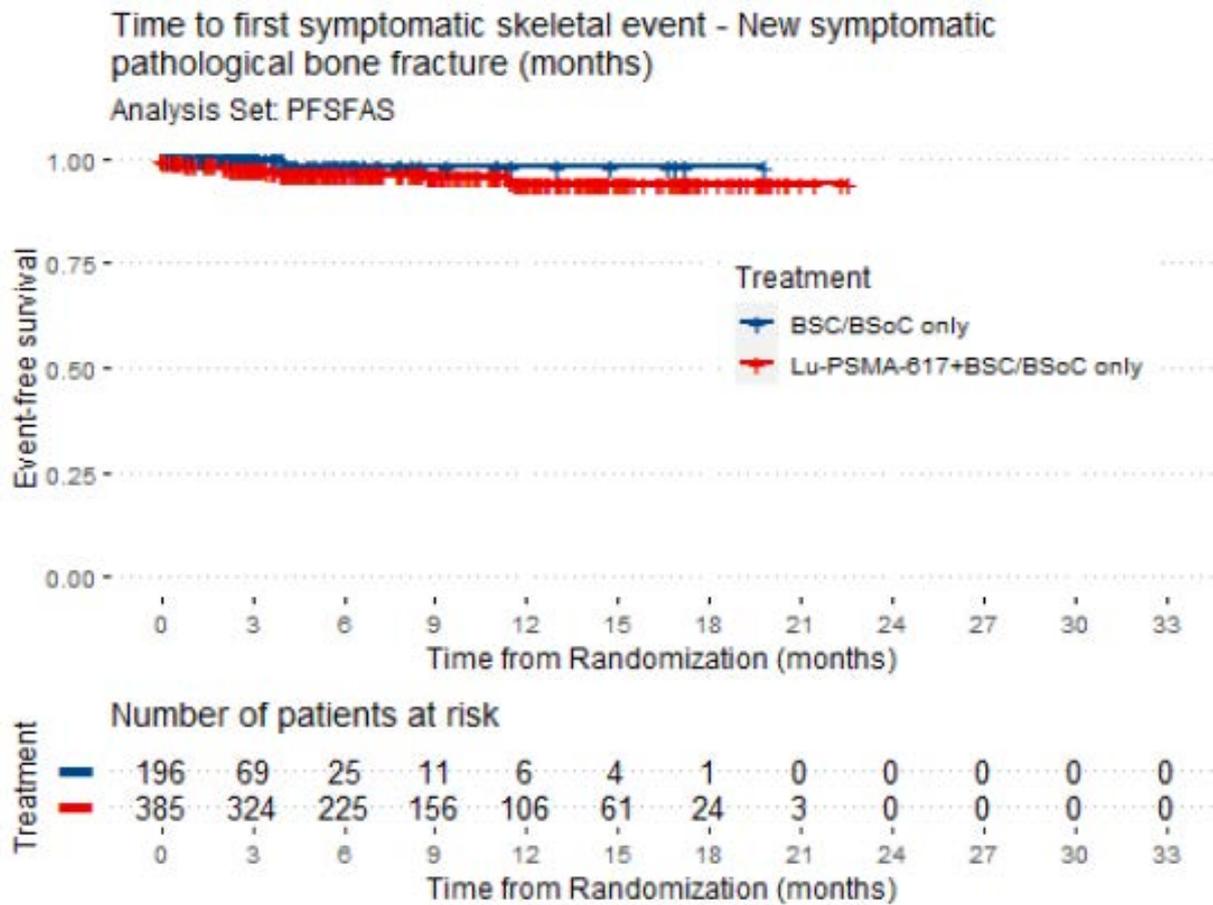


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt neuer symptomatischer Knochenbruch, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

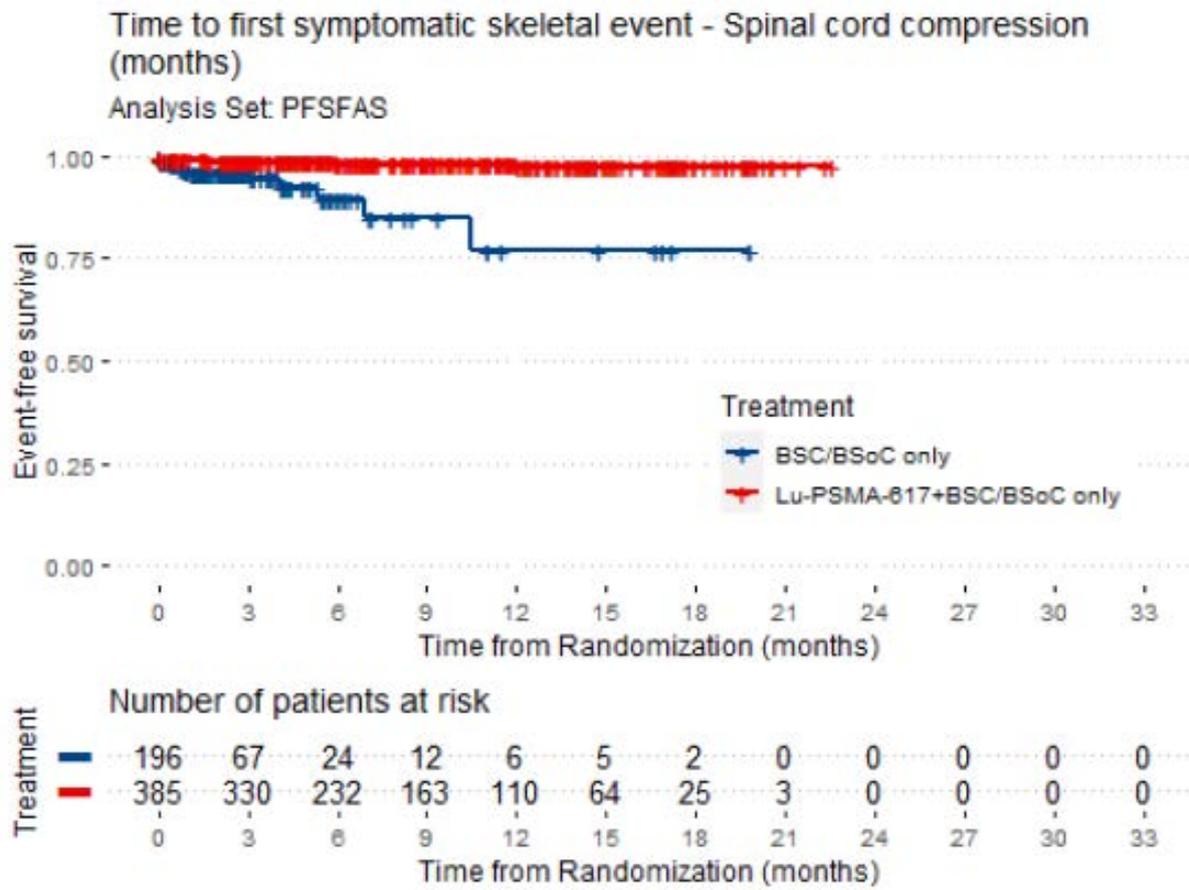


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rückenmarkskompression, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

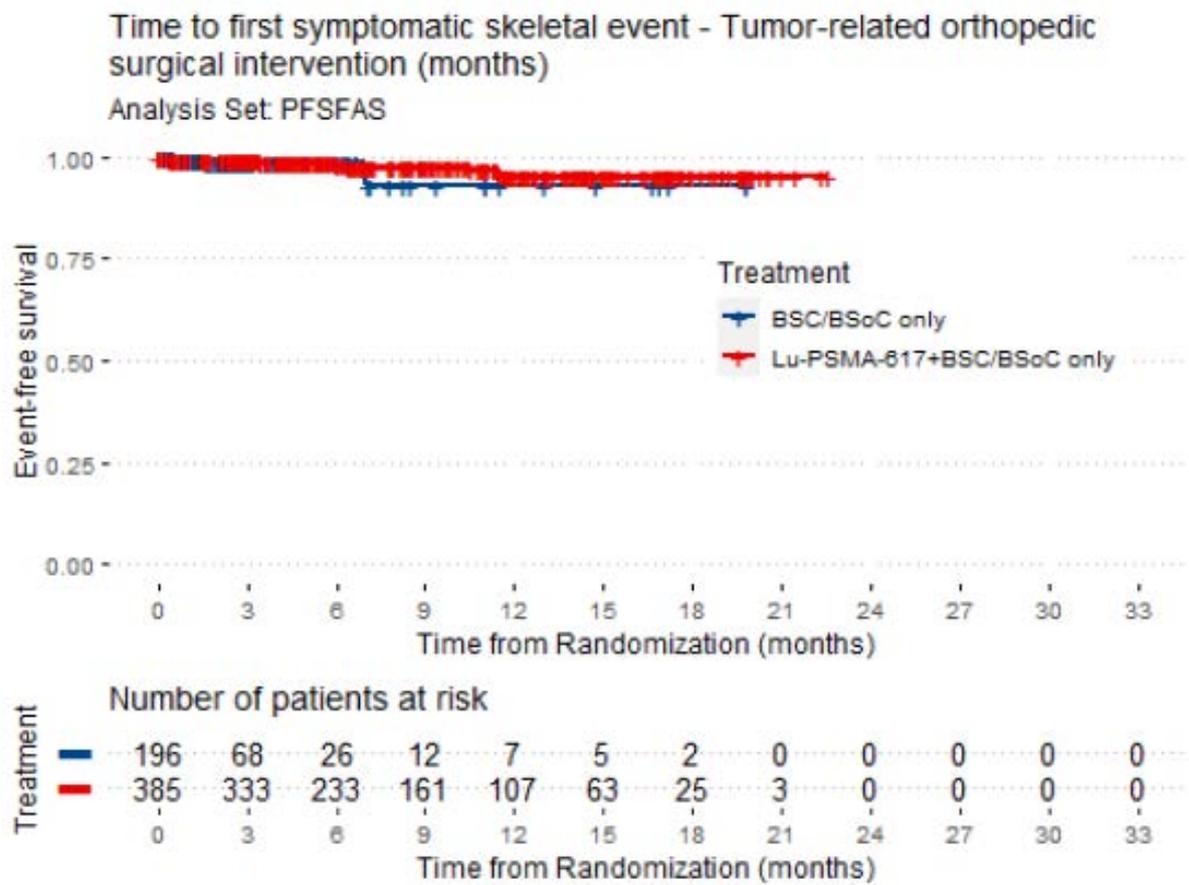


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

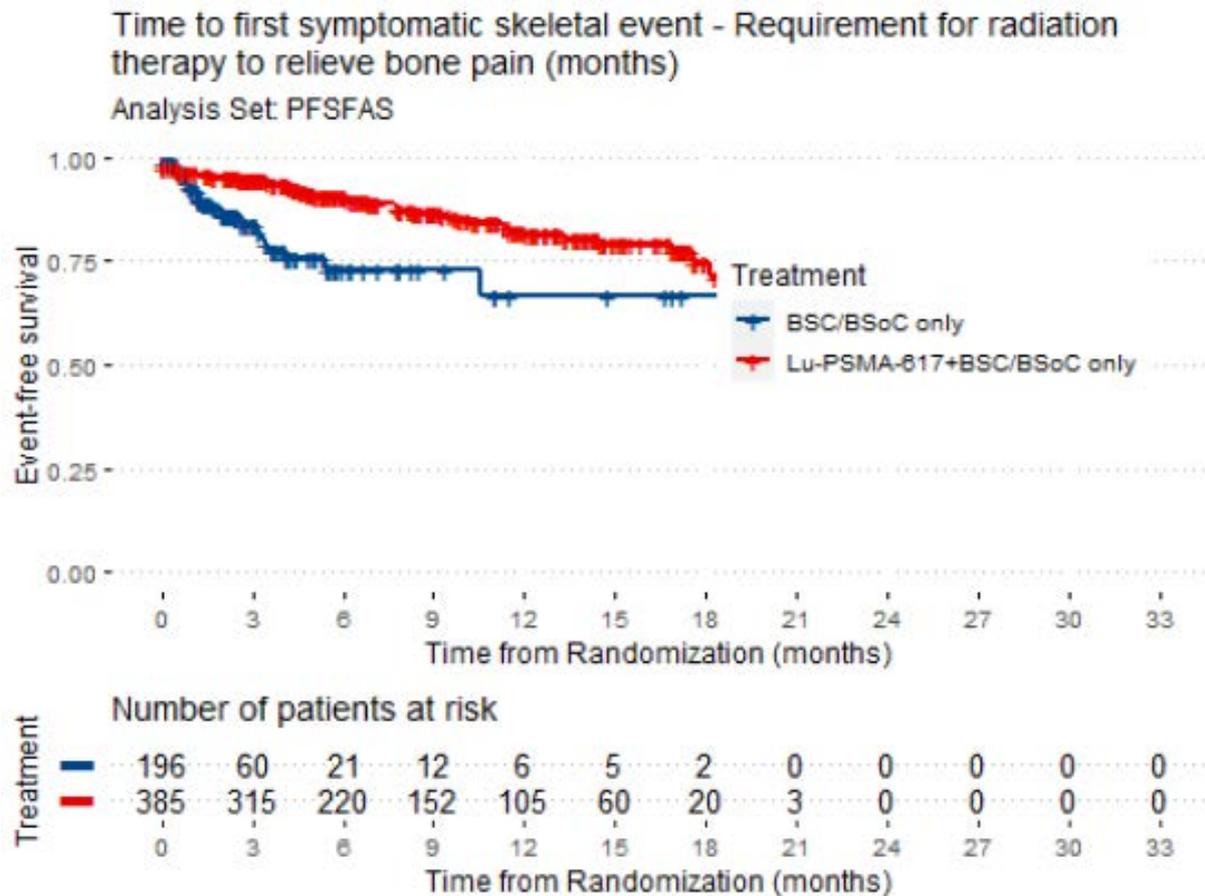


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

I Anhang C.3 Nebenwirkungen

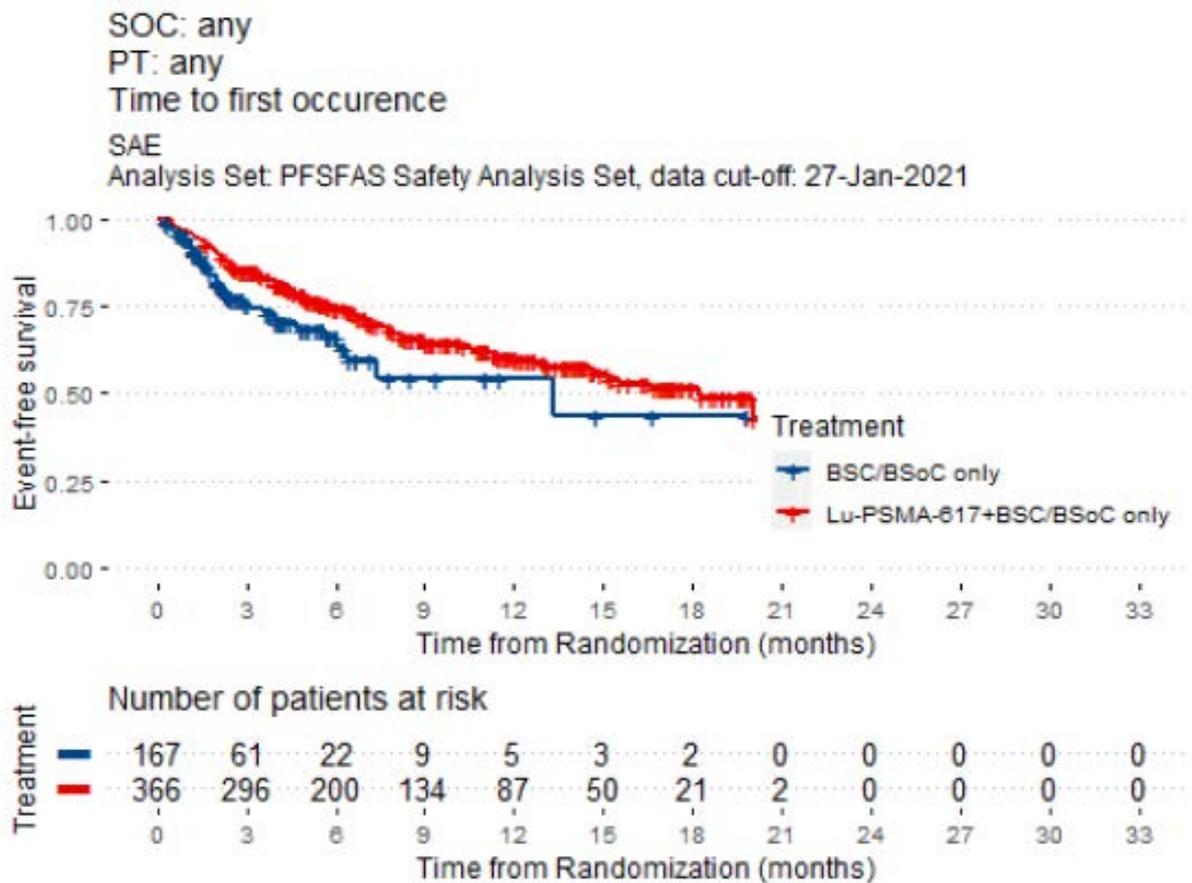


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (exklusive symptomatischer skelettbezogener Ereignisse), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

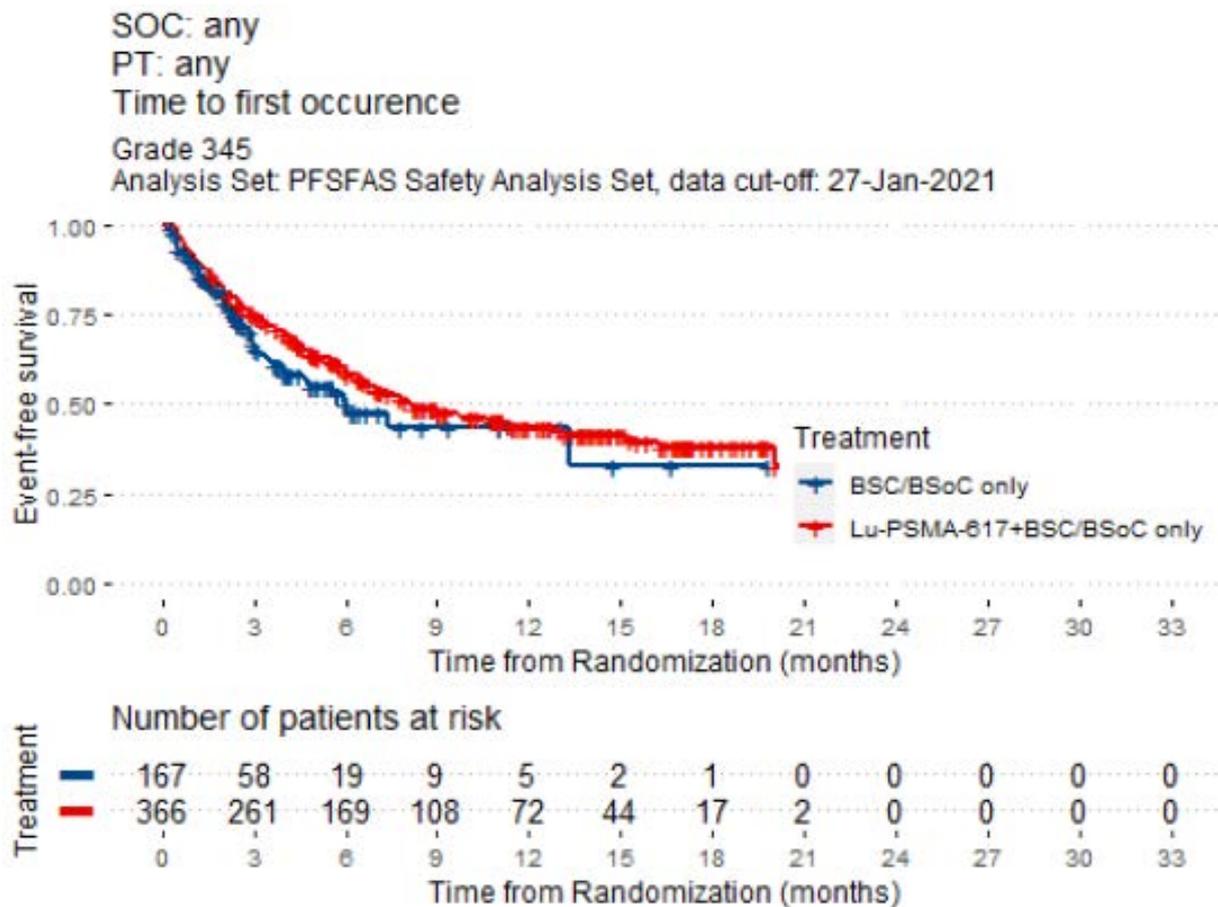


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs ([CTCAE-Grad ≥ 3]; exklusive symptomatischer skelettbezogener Ereignisse), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

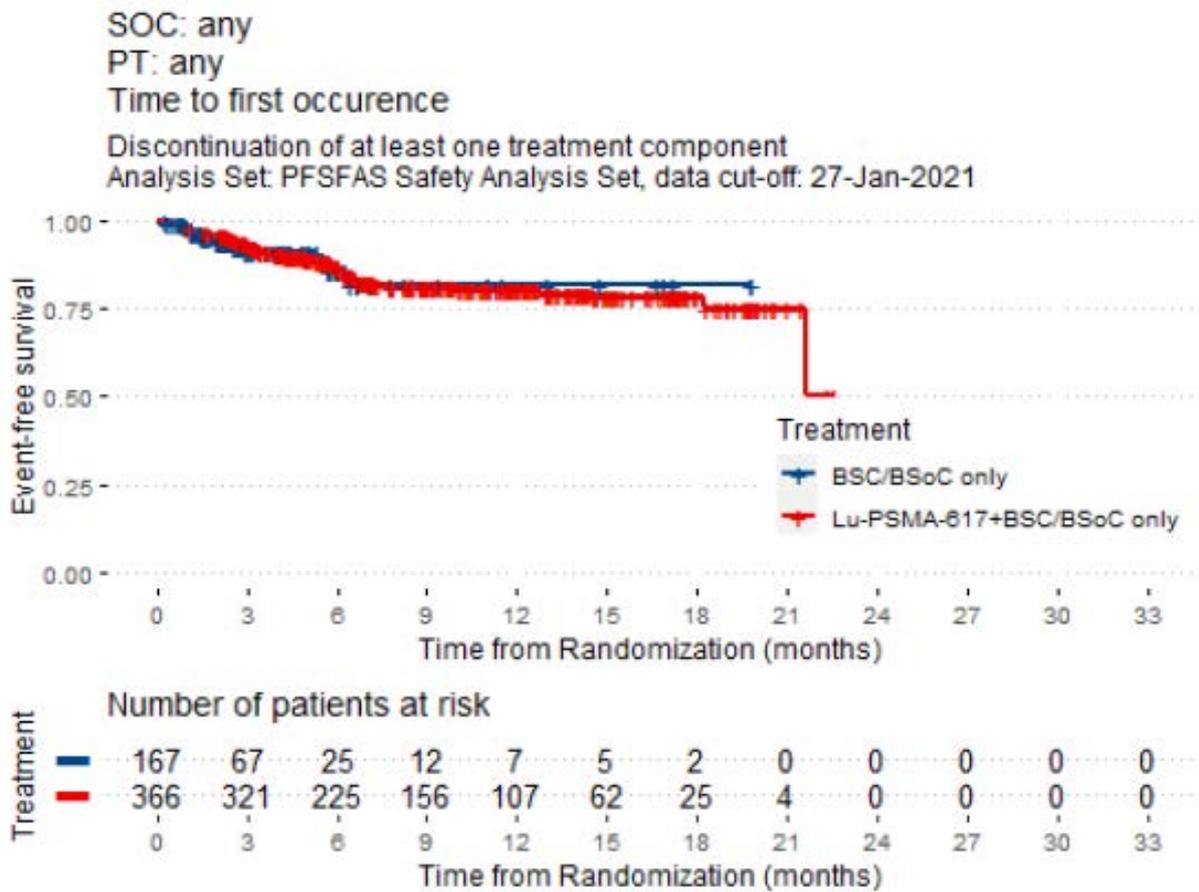


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

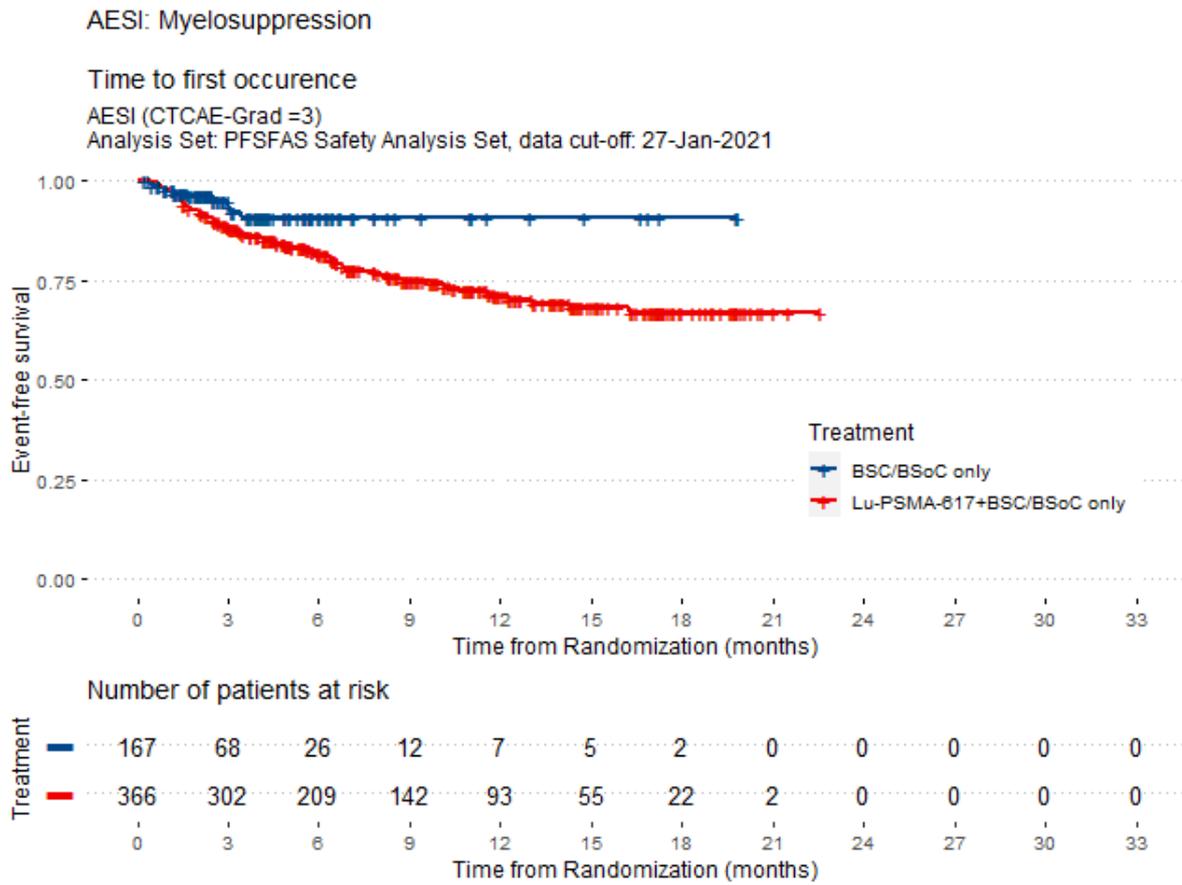


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myelosuppression (SMQ, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

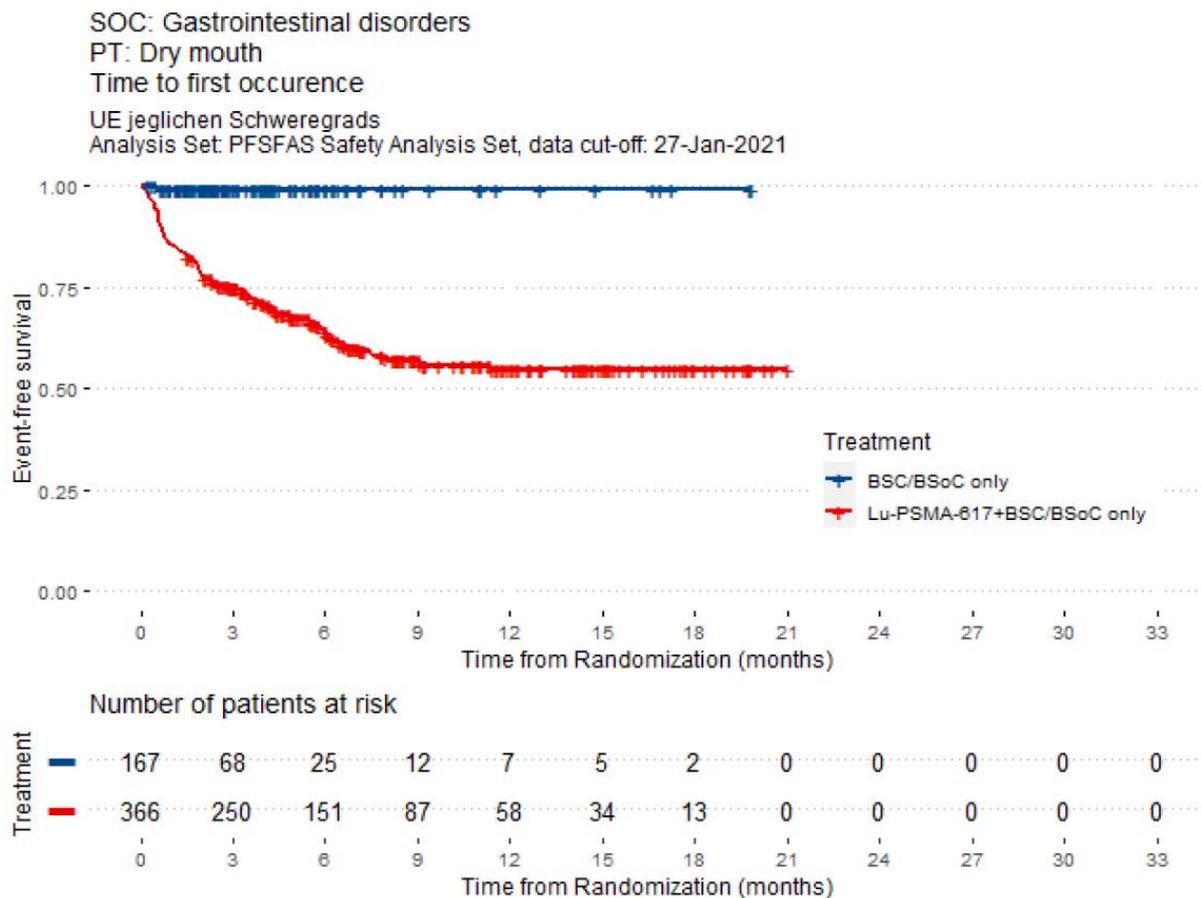


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundtrockenheit (PT, UEs), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

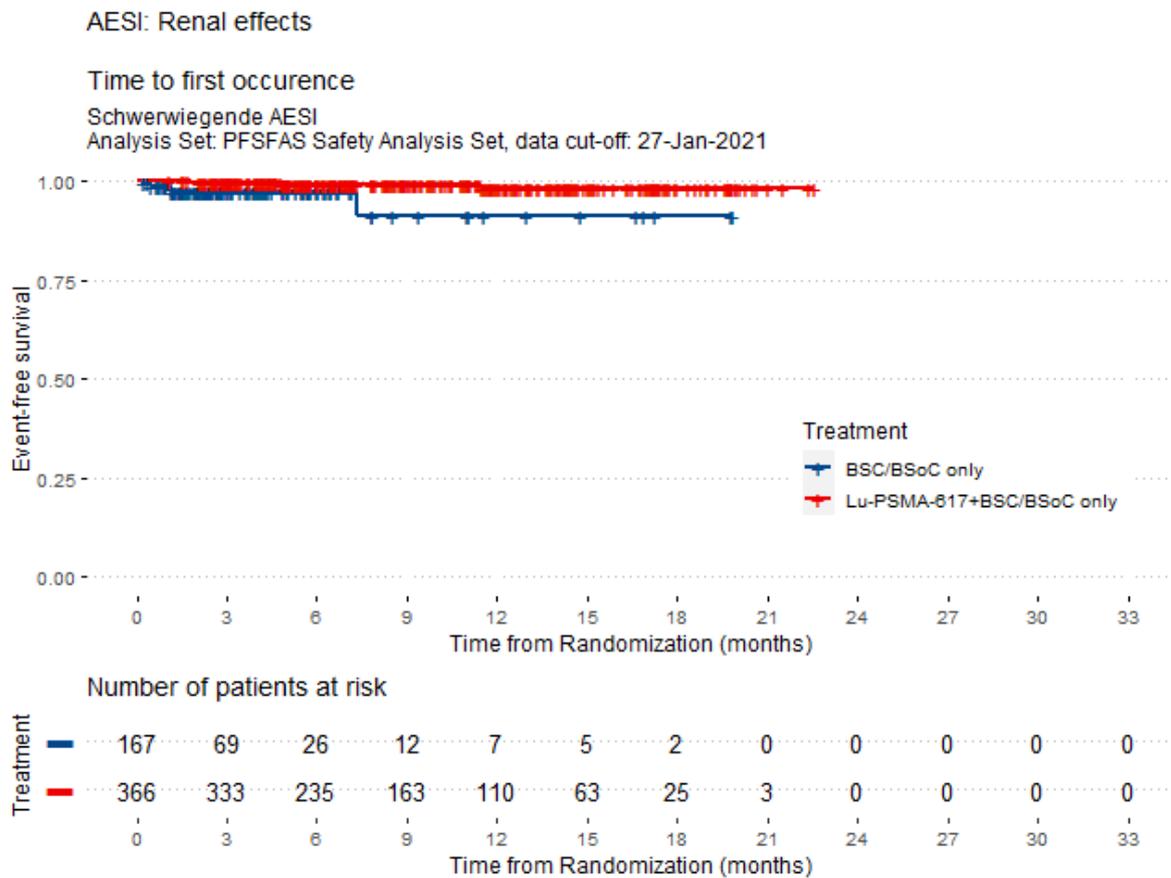


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

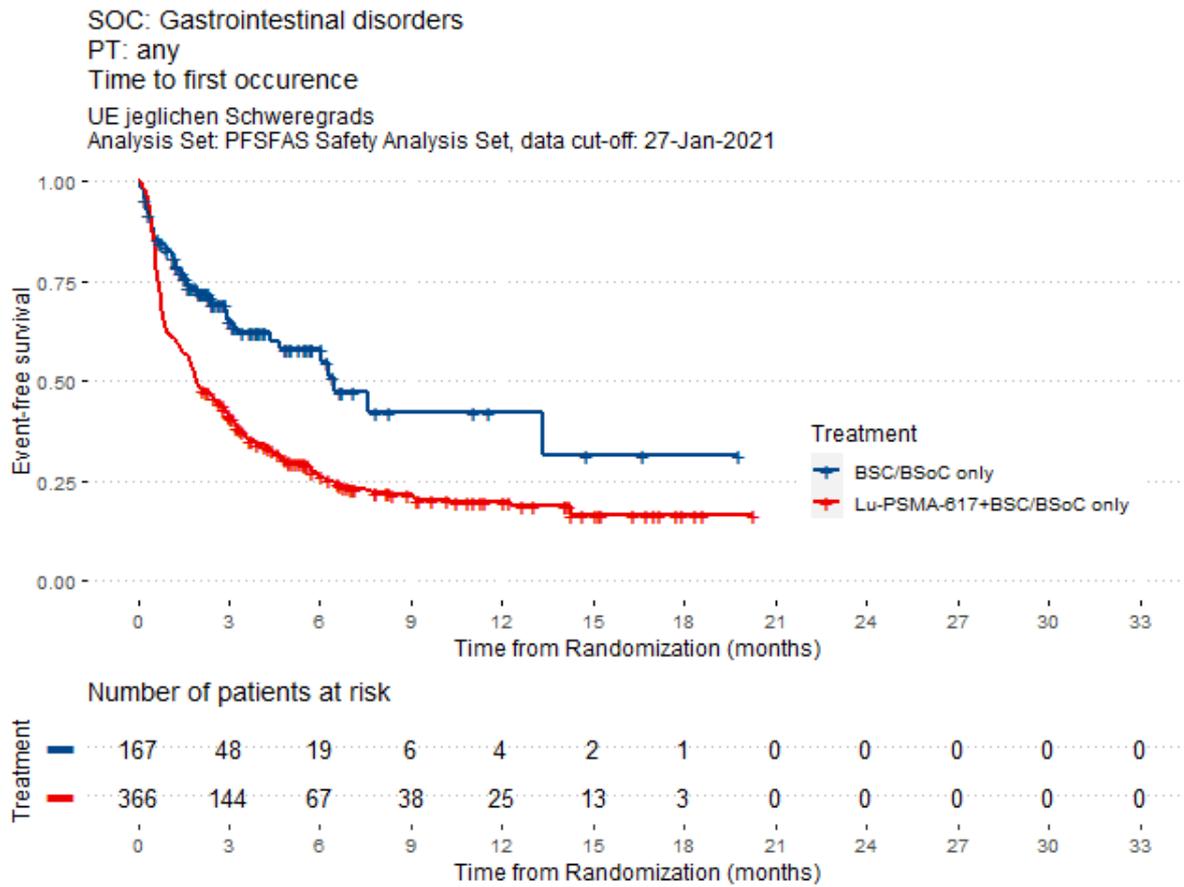


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

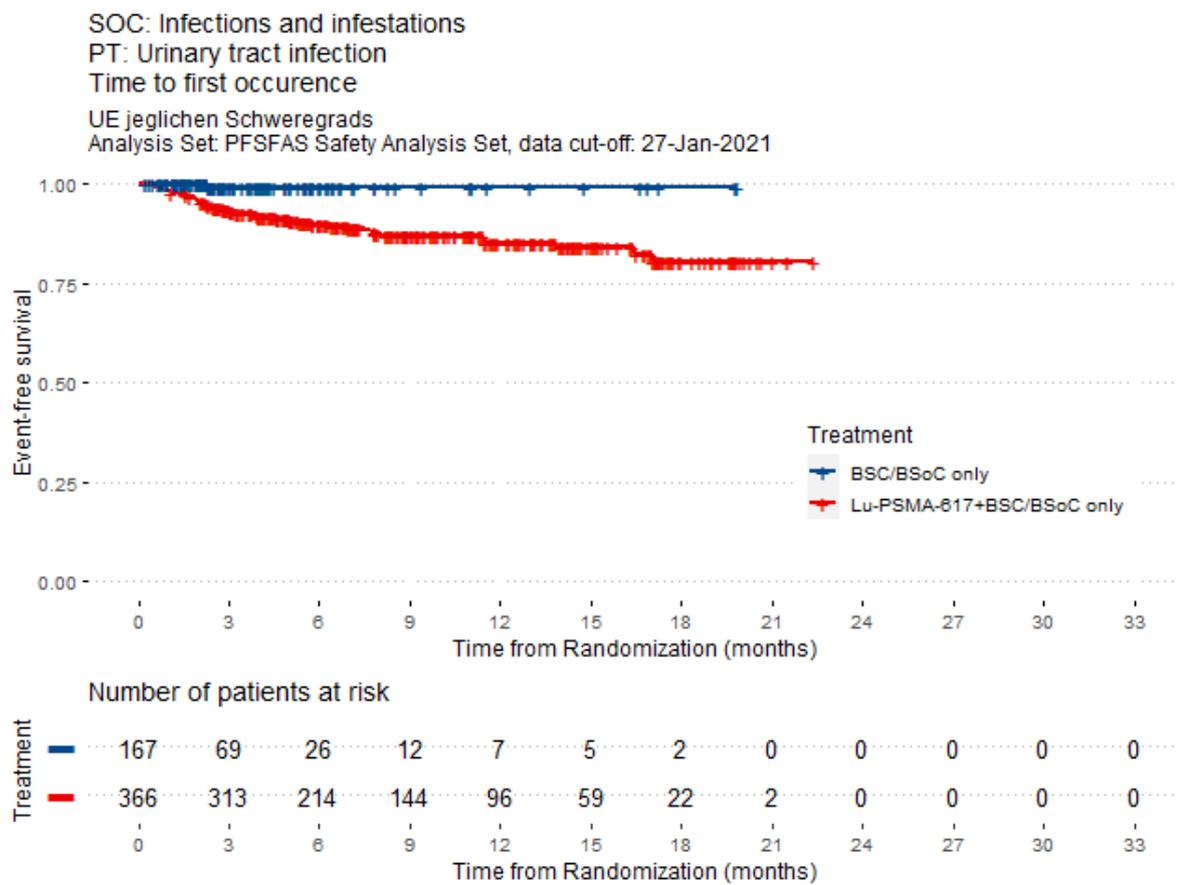


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektion (PT, UEs), Studie VISION, relevante Teilpopulation, 1. Datenschnitt (27.01.2021)

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Der Fachinformation von Gozetotid sind unter anderem folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu entnehmen:

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.

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

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-(⁶⁸Ga-)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-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Lösung müssen befolgt werden (siehe Abschnitt 12)

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

Teil II: Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
BSC	Best supportive Care
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOP	Gebührenordnungsposition
Lutetium-177	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat
MBq	Megabecquerel
mCRPC	metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
PET	Positronenemissionstomografie
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Prostatakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Das Arzneimittel Gozetotid ist ein Diagnostikum. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Im hier betrachteten Anwendungsgebiet ist Gozetotid nach Radiomarkierung mit Gallium-68 angezeigt für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen(PSMA)-positiven Läsionen durch Positronenemissionstomografie (PET) bei Erwachsenen mit progredientem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist.

Der pU verweist auf die Erläuterungen in der Fachinformation von Gozetotid, dass die Erfahrung in der Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-PET zur Selektion von Patienten für eine PSMA-basierte Therapie begrenzt ist auf solche mit mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor(AR)-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden, und auf die Selektion von Patienten zur Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat (Lutetium-177), siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1].

Insgesamt wird Gozetotid zur Identifizierung und Selektion von Patienten zur Behandlung mit Lutetium-177 angewendet. Daher besteht die Zielpopulation von Gozetotid aus denjenigen Patienten, für die eine Therapie mit Lutetium-177 potenziell infrage kommt (Patienten mit mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden), aber deren PSMA-Status des mCRPC vor der Diagnostik mit Gozetotid sowie vor der Therapie mit Lutetium-177 unbekannt ist (PSMA-positiv oder PSMA-negativ).

Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle Androgendeprivations-therapie (ADT) fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Gozetotid ist laut pU das einzige zugelassene Diagnostikum zur Indikationsstellung für die Behandlung mit Lutetium-177.

II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Gemäß der Operationalisierung des pU zu Patienten, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist (siehe Abschnitt II 1.1), stützt sich der pU bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Lutetium-177 aus dem Jahr 2023 [2]. Darin ist für erwachsene Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden, eine Anzahl von ca. 1500 bis 2400 Patienten in der GKV angegeben. Dieser Angabe lagen die im Dossier zu Lutetium-177 berechneten Patientenzahlen zugrunde [3].

Zusätzlich fallen auch Patienten in die Zielpopulation, bei denen Gozetotid als Diagnostikum angewendet wird, aber deren Läsionen nicht als PSMA-positiv detektiert werden. Der pU gibt an, dass der Anteil der PSMA-positiven Läsionen ca. 80,2 % bis 87 % beträgt [4-7]. Diese Anteilsspanne wurde ebenfalls bei der damaligen Herleitung der Zielpopulation zu Lutetium-177 herangezogen [3]. Auf dieser Basis rechnet der pU die oben genannten Patientenzahlen auf die Anzahl an Patienten unabhängig vom PSMA-Status hoch, indem er die untere Grenze (1500 Patienten) mit $1 / 80,2 \%$ und die obere Grenze (2400 Patienten) mit $1 / 87 \%$ multipliziert. Er gibt somit für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Anzahl von 1870 bis 2759 Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU, bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zusätzlich die Patienten mit einem PSMA-negativen mCRPC zu berücksichtigen, ist nachvollziehbar.

In der Dossierbewertung zu Lutetium-177 [8] wurden die zugehörigen Patientenzahlen als insgesamt unsicher bewertet. Die auch für die vorliegende Herleitung relevanten Unsicherheiten sind u. a. vor allem

- eine nicht vollständig nachvollziehbare Darstellung der spezifischen Aufgreifzeiträume von Arzneimittelverordnungen für die Schätzung der Patientenzahlen im Jahr 2020 und
- eine nicht nachvollziehbare Hochrechnung von Anteilswerten auf die männlichen GKV-Versicherten.

Somit sind auch die für das vorliegende Verfahren vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet.

II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patienten der Zielpopulation unterteilt

- in die Teilpopulation der Patienten mit positiven PSMA-Läsionen, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best supportive Care (BSC) die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, sowie
- in die Teilpopulation der Patienten mit positiven PSMA-Läsionen, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, oder Patienten mit negativen PSMA-Läsionen.

Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Laut pU lässt sich aus dem Bericht Krebs in Deutschland für 2019/2020 [9] des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. für die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den letzten Jahren kein eindeutiger Trend ableiten. Die Prävalenz ist in den letzten Jahren relativ konstant geblieben [10].

II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten	Kommentar
Gozetotid	Erwachsene mit einem progredienten mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist ^b , davon	1870–2759 ^a	Die Angaben des pU sind insgesamt unsicher (siehe Dossierbewertung zu Lutetium-177 [8]).
	Patienten mit positiven PSMA-Läsionen, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt	k. A.	Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.
	Patienten mit positiven PSMA-Läsionen, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, oder Patienten mit negativen PSMA-Läsionen	k. A.	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Da es sich bei Gozetotid um ein Diagnostikum zur Detektion von PSMA-positiven Läsionen handelt, wird es bei Patienten mit unbekanntem PSMA-Status eingesetzt, für die im Falle der Detektion von PSMA-positiven Läsionen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist. Wegen des anfangs unbekanntem PSMA-Status sind von der Zielpopulation auch Patienten umfasst, deren Läsionen als PSMA-negativ detektiert werden.</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Gozetotid nach Radiomarkierung mit Gallium-68 für eine PET gefolgt von einer auf PSMA abzielenden Therapie mit Lutetium-177 in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des AR-Signalwegs die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,
- Olaparib,
- BSC

unter Berücksichtigung der Vortherapien, der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutationsstatus.

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Daher werden für Patienten mit einer medikamentösen ADT die Angaben des pU zu Kosten der Fortführung dieser Kastration (Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin) berücksichtigt und für diese Wirkstoffe bewertet. Es ist anzumerken, dass der pU keine Kosten für den Wirkstoff Relugolix berechnet, der nun ebenfalls als GnRH-Antagonist zur Verfügung steht. Bei der operativen Kastration handelt es sich um einen 1-maligen Eingriff, der üblicherweise in einem Erkrankungsstadium vor dem Stadium des mCRPC durchgeführt wird [11]. Es ist daher nachvollziehbar, dass der pU keine Angaben zu den Kosten einer operativen Kastration macht.

Cabazitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon [12]. Daher werden die Angaben des pU zu dieser Wirkstoffkombination in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind und nicht näher quantifiziert werden. Dies ist nachvollziehbar. Es entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Für die Inhibition des AR-Signalwegs bei der Therapie mit Lutetium-177 in Kombination mit ADT macht der pU Angaben zu den Kosten der Wirkstoffe Enzalutamid sowie Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

II 2.1 Behandlungsdauer

Gozetotid wird als Diagnostikum 1-malig angewendet [1].

Das empfohlene Behandlungsschema von Lutetium-177 sieht eine Gabe alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen vor, es sei denn, eine Tumorprogression oder inakzeptable Toxizität tritt auf [13]. Der pU setzt jedoch eine Spanne von 1 bis 6 Gaben an. Zwar kann die Anzahl an Gaben geringer als 6 sein, aus der Fachinformation lässt sich jedoch keine regelhafte Anzahl von 1 Gabe ableiten.

Da in den Fachinformationen von Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin [12,14-21] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß Fachinformation von Gozetotid [1] die empfohlene Dosis von Gallium-⁶⁸Ga-Gozetotid 1,8 bis 2,2 Megabecquerel (MBq)/kg Körpergewicht beträgt, mit einer Mindestdosis von 111 MBq bis zu einer Höchstdosis von 259 MBq.

Der pU ermittelt den Verbrauch von Lutetium-177 auf Basis von 1 bis 6 Gaben. Der daraus errechnete Verbrauch ist korrekt, jedoch lässt sich keine regelhafte Anzahl von 1 Gabe als untere Grenze aus der Fachinformation ableiten (siehe Abschnitt II 2.1) [13].

Die Angaben des pU zum Verbrauch der Inhibition des AR-Signalwegs bei der Anwendung von Gozetotid gefolgt von Lutetium-177 sowie zum Verbrauch der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zum Verbrauch von ADT entsprechen den Fachinformationen [12,14-21].

Abirateron wird 1-mal täglich zu 1000 mg angewendet [20]. Zum vom pU herangezogenen Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2024 sind Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken (250 mg, 500 mg und 1000 mg) verfügbar. Der pU wählt ein Präparat mit 250 mg Wirkstoff pro Tablette und mit einer Packungsgröße von 120 Tabletten. Zwar sind Präparate mit 500 mg oder 1000 mg Abirateron pro Tablette zweckmäßiger, da entsprechend weniger Tabletten pro Gabe notwendig sind, jedoch deutlich weniger wirtschaftlich.

Der Verbrauch von Cabazitaxel richtet sich nach der Körperoberfläche [12]. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße von Männern gemäß den Angaben des Mikrozensus für das Jahr 2017 zugrunde [22]. Zwar liegen neuere Angaben des Mikrozensus für das Jahr 2021 [23] vor, jedoch führt dies aufgrund des Verwurfs nicht zu einem abweichenden Gesamtverbrauch pro Gabe bei der Kostenberechnung.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU setzt für die Kosten von Gozetotid die Gebührenordnungsposition (GOP) 40585 „Ga-68-PSMA-Liganden“ in Höhe von 1100,00 € an. Dabei handelt es sich um eine Kostenpauschale für die Sachkosten bei Verwendung eines Ga-68-PSMA-Liganden (im Zusammenhang mit der Durchführung der GOP 34720 oder GOP 34721, siehe dazu Abschnitt II 2.4). Dies ist nachvollziehbar.

Für Lutetium-177 gibt es zum vom pU angegebenen Stand vom 01.06.2024 sowie ebenfalls vom zuletzt geprüften Stand vom 15.09.2024 keinen Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe. Der pU gibt einen Erstattungsbetrag in Höhe von 15 420,00 € an, der dem ausgewiesenen Klinik-Einkaufspreis der Lauer-Taxe entspricht. Der pU setzt keine Mehrwertsteuer von 19 % an. Bei Veranschlagung der Mehrwertsteuer ergeben sich höhere Kosten als die vom pU angegebenen. Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Im Zusammenhang mit Gozetotid ist eine PET-Bildgebung erforderlich [1]. Zur Abrechnung der PSMA-PET gibt der pU eine Spanne zu den Kosten anhand der GOP 34720 „PSMA-PET des Körperstammes zur Indikationsstellung einer Therapie mit Lutetium-177“ in Höhe von 512,06 € sowie anhand der GOP 34721 „PSMA-PET/CT des Körperstammes zur Indikationsstellung einer Therapie mit Lutetium-177“ in Höhe von 649,61 € an. Die Beträge entsprechen dem Stand des 4. Quartals 2023. Zum 2. Quartal 2024 wird die GOP 34720 mit 531,77 € und die GOP 34721 mit 674,62 € vergütet [24].

Der pU stellt keine weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dar. Dies ist für die Wirkstoffe der medikamentösen ADT, Prednison, Prednisolon und Enzalutamid nachvollziehbar [14,16-19,21,25,26].

Für Lutetium-177 können geringe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden, z. B. für die Bestimmung von verschiedenen Blutparametern [13]. Des Weiteren fallen Kosten im Rahmen der stationären Behandlung an, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können, die der pU nicht veranschlagt.

Für Abirateron können geringe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, z. B. für die Bestimmung der Serum-Transaminasen [20], veranschlagt werden.

Für Olaparib können für einen Teil der Patienten Kosten für die Testung auf eine BRCA1/2-Mutation entstehen [15].

Für Cabazitaxel können außerdem Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) veranschlagt werden.

Der pU setzt für Cabazitaxel Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € pro applikationsfertige Zubereitung an [27]. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [28].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die Bewertungen der zu bewertenden Therapie und der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien gelten für Patienten, bei denen eine bestehende medikamentöse ADT fortgeführt wird. Für Patienten, deren ADT aus einer bereits durchgeführten operativen Kastration – ohne medikamentöse ADT – besteht, sind keine Kosten für eine medikamentöse ADT zu veranschlagen.

Zu bewertende Therapie

Gozetotid wird als Diagnostikum 1-malig verabreicht [1]. Der pU gibt für Gozetotid Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1612,06 € bis 1749,61 € an, die Sachkosten (zur Verwendung eines Ga-68-PSMA-Liganden) und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten. Die vom pU angegebenen Sachkosten sind plausibel. Dagegen sind die von ihm angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (PET-Bildgebung) im Vergleich zum 2. Quartal 2024 unterschätzt.

Der pU ermittelt für Lutetium-177 in Kombination mit einer ADT Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 16 703,70 € (ohne Hemmung des AR-Signalwegs und bei 1 Gabe von Lutetium-177) bis 135 438,03 € (mit Hemmung des AR-Signalwegs und bei 6 Gaben von Lutetium-177), die ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU die Mehrwertsteuer bei Lutetium-177 nicht berücksichtigt. Zusätzlich ist zur Angabe der unteren Grenze der Arzneimittelkosten anzumerken, dass sich aus der Fachinformation von Lutetium-177 keine regelhafte 1-malige Gabe ableiten lässt [13] (siehe auch Abschnitte II 2.1 und II 2.2). Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten jeweils Arzneimittelkosten und für Cabazitaxel zusätzlich Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Für Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon inklusive medikamentöse ADT sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten plausibel. Es können geringe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Für Enzalutamid inklusive medikamentöse ADT sind die Angaben des pU plausibel.

Für Olaparib inklusive ADT sind die Arzneimittelkosten plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Für Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten plausibel. Der pU gibt keine Kosten für die medikamentöse ADT an. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, wie z. B. für die Infusionstherapie, die der pU nicht veranschlagt. Für Cabazitaxel berücksichtigt der pU die Kosten für die parenterale Zubereitung von Zytostatika gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € pro applikationsfertige Zubereitung [27]. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [28].

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs- taxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Gozetotid	Erwachsene mit einem progredienten	1100,00 (Sachkosten)	512,06–649,61	0	1612,06–1749,61	Die angegebenen Sachkosten für Gozetotid sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt.
+ Lutetium-177	mCRPC, bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie ^d angezeigt ist	+ 15 420,00–92 520,00	0	0	+ 16 703,70–135 438,03	Die Arzneimittelkosten für Lutetium-177 in Kombination mit einer ADT mit oder ohne AR-Hemmung sind unterschätzt, da der pU die Mehrwertsteuer bei Lutetium-177 nicht berücksichtigt. Zusätzlich ist zur Angabe der unteren Grenze der Arzneimittelkosten anzumerken, dass sich aus der Fachinformation von Lutetium-177 keine regelhafte 1-malige Gabe ableiten lässt [13], die der pU jedoch veranschlagt. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
+/- AR-Hemmung ^b		+ 0 ^e –40 687,07 ^f	0	0		
+ ADT ^c		+ 1283,70 ^g –2230,96 ^h	0	0		

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis- tungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfs- taxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, der Komorbidität, des Allgemeinzustandes sowie des BRCA1/2-Mutationsstatus; unter Auswahl von						
Abirateron + Prednison oder Prednisolon + ADT ^c	siehe oben	1456,96 + 55,85–70,19 + 1283,70 ^g –2230,96 ^h	0 0 0	0 0 0	2796,51– 3758,11	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können geringe Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
Enzalutamid + ADT ^c	siehe oben	40 687,07 + 1283,70 ^g –2230,96 ^h	0 0	0 0	41 970,77– 42 918,03	Die Angaben sind plausibel.
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon + ADT ^c	siehe oben	19 021,51 + 55,85–70,19 k. A.	0 0 k. A.	1740,00 0 k. A.	20 817,36– 20 831,70 k. A.	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon sind plausibel. Der pU gibt keine Kosten für die medikamentöse ADT an. Für Cabazitaxel können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, wie z. B. für die Infusionstherapie, die der pU nicht veranschlagt. Für Cabazitaxel veranschlagt der pU Kosten für die parenterale Zubereitung von Zytostatika gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € pro applikationsfertige Zubereitung [27]. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [28].
Olaparib + ADT ^c	siehe oben	58 564,51 + 1283,70 ^g –2230,96 ^h	0 0	0 0	59 848,21– 60 795,47	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
BSC	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich				Der pU gibt korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Der pU ermittelt die Kosten der AR-Hemmung anhand der Wirkstoffe Enzalutamid sowie Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. c. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Die konventionelle ADT wird für die Kosten in Form einer medikamentösen Therapie dargestellt. Der pU ermittelt die Kosten einer medikamentösen ADT anhand der Wirkstoffe Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin. Die Kosten für Relugolix sind nicht berücksichtigt. d. Der pU schränkt die Kostenangaben für die zu bewertende Therapie auf Patienten ein, bei denen mittels Gozetotid ein PSMA-positives mCRPC diagnostiziert wird. Dies ist nachvollziehbar, da Lutetium-177 ausschließlich für das PSMA-positive mCRPC zugelassen ist [13]. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU zwar ebenfalls eine Einschränkung auf Patienten mit PSMA-positivem mCRPC an. Jedoch gelten die vom pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie angegebenen Kosten unabhängig vom PSMA-Status, da im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Diagnostik mittels Gozetotid erfolgt. e. ohne AR-Hemmung f. Die obere Grenze der AR-Hemmung ist die Kostenangabe zu Enzalutamid. g. Die untere Grenze der ADT ist die Kostenangabe zu Leuprorelin. h. Die obere Grenze der ADT ist die Kostenangabe zu Degarelix.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; AR: Androgenrezeptor; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; k. A.: keine Angabe; Lutetium-177: (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen von Gozetotid.

Der pU erläutert, dass Gozetotid laut Fachinformation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder einen der Bestandteile des markierten radioaktiven Arzneimittels kontraindiziert ist [1].

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locametz® 25 Mikrogramm Kit. Stand: März 2024 [unveröffentlicht]. 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) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6071/2023-07-06_AM-RL-XII_%28177Lu%29Lutetiumvipivotidtraxetan_D-894_BAnz.pdf.
3. Novartis Radiopharmaceuticals. (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Pluvicto); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/915/#dossier>.
4. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer* 1998; 82(11): 2256-2261. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980601\)82:11<2256::aid-cncr22>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-cncr22>3.0.co;2-s).
5. Hope TA, Aggarwal R, Chee B et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on Management in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2017; 58(12): 1956-1961. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.192476>.
6. Hupe MC, Philippi C, Roth D 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. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00623>.
7. Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR et al. Total-Body 68Ga-PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines. *J Nucl Med* 2020; 61(3): 405-411. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.230318>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-01_177lu-lutetiumvipivotidtraxetan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

9. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
10. 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 [online]. 2022 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 7.0; AWMF-Registernummer: 043-022OL [online]. 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_7/LL_Prostatakarzinom_Langversion_7.0.pdf.
12. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Novartis Pharma Gmb H. Fachinformation Pluvicto®. Stand: März 2024 [unveröffentlicht]. 2024.
14. Astellas Pharma Europe. Fachinformation Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. AstraZeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 10,8 mg [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Ferring Arzneimittel. Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Apogepha Arzneimittel. Fachinformation Profact Depot 9,45 mg [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Ipsen Pharma. Fachinformation Pamorelin LA 22,5 mg [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Janssen-Cilag International. Fachinformation ZYTIGA 500 mg Filmtabletten [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. ratiopharm. Fachinformation Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de>.

22. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.
23. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 2024. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf.
25. Dermapharm. Fachinformation Dermosolon Tabletten [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Merck Healthcare Germany. Fachinformation Decortin Tabletten [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. 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)) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf.
28. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.