

# **(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The segments are arranged in a sequence of light to dark colors. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on a dark blue segment.

## **DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-01

Version: 1.0

Stand: 12.04.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1538

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a  
SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

11.01.2023

## Interne Projektnummer

A23-01

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christina Keksel
- Christiane Balg
- Merlin Bittlinger
- Claudia Kapp
- Ana Liberman
- Mattea Patt
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

### **Schlagwörter**

177Lu-PSMA-617, Prostata-Tumoren - Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT03511664

### **Keywords**

177Lu-PSMA-617, Prostatic Neoplasms - Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT03511664

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie ..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

(<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten Prostata-spezifischen-Membranantigen(PSMA)-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

### **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 (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.01.2023 übermittelt.

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (einer eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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.

### 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](http://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

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, 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.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.6</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.7</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.18</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.20</b>
<b>I 3.1 Eingeschlossene Studien .....</b>	<b>I.20</b>
<b>I 3.2 Studiencharakteristika .....</b>	<b>I.20</b>
I 3.2.1 Studiendesign .....	I.24
I 3.2.2 Einschränkungen der Studie VISION.....	I.25
I 3.2.3 Datenschnitte .....	I.30
I 3.2.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung.....	I.30
I 3.2.5 Patientencharakteristika .....	I.32
I 3.2.6 Behandlungs- und Beobachtungsdauer .....	I.35
I 3.2.7 Folgetherapien.....	I.36
I 3.2.8 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	I.38
I 3.2.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.38
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.39</b>
<b>I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>I.39</b>
<b>I 4.2 Verzerrungspotenzial .....</b>	<b>I.44</b>
<b>I 4.3 Ergebnisse .....</b>	<b>I.45</b>
<b>I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....</b>	<b>I.48</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.50</b>
<b>I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....</b>	<b>I.50</b>
<b>I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.52</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.54</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.56</b>
<b>I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>I.57</b>
<b>I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben .....</b>	<b>I.69</b>
<b>I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.70</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lutetium-177 + ADT .....	I.8
Tabelle 3: Lutetium-177 + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.17
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lutetium-177 + ADT .....	I.19
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.21
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.23
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.31
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.32
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.35
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.37
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.38
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.40
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.44
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.46
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.51
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lutetium-177 + ADT im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie .....	I.52

Tabelle 18: Lutetium-177 + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.53
Tabelle 19 : Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.57
Tabelle 20: Ergänzend dargestellte häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.59
Tabelle 21: Ergänzend dargestellte häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.63
Tabelle 22: Ergänzend dargestellte häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.65
Tabelle 23: Ergänzend dargestellte Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie .....	I.66

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben .....	I.69

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BSC	Best supportive Care
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostata
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Lutetium-177	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes lineares Modell mit wiederholten Messungen
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
rPFS	radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
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 (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan (in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.01.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem progredienten prostataspezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

Die zu bewertende Therapie wird im Folgenden zur besseren Lesbarkeit als Lutetium-177 + ADT bezeichnet.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lutetium-177 + ADT<sup>a</sup>

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
in Kombination mit ADT <sup>c</sup> mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie <sup>d</sup> behandelt wurden	patientenindividuelle Therapie <sup>e, e</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,</li> <li>▪ Enzalutamid,</li> <li>▪ Cabazitaxel,</li> <li>▪ Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation),</li> <li>▪ Best supportive Care (BSC)<sup>f</sup></li> </ul>
<p>a. mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird unter einer taxanbasierten Chemotherapie eine Therapie mit Docetaxel verstanden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn 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>f. 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; Lutetium-177: <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA.

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) herangezogen.

### Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie VISION. Dabei handelt es sich um 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  $\leq 2$  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 nur in die Studie eingeschlossen, wenn für diese gemäß Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes eine weitere taxanbasierte Chemotherapie bspw. aufgrund von geriatrischer oder gesundheitsbezogener Gebrechlichkeit oder Intoleranz nicht infrage kam. Vor Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie überdies an der Studie teilnehmen, wenn sie die Behandlung mit einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie ablehnten.

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.

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.

### ***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 (nur für Patienten mit einer Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen[BRCA]-1/2-Mutation) und
- Best supportive Care (BSC),

unter Berücksichtigung der Vortherapie.

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. Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber den Behandlungsoptionen erlaubt die Studie VISION jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT 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 Lutetium-177 + ADT für Patienten möglich, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt.

#### *Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Es wird davon ausgegangen, dass für die Mehrheit der Patienten in der Studie VISION Cabazitaxel und Olaparib nicht als patientenindividuell am besten geeignete Therapie infrage kam. Es besteht jedoch dahin gehend die Unsicherheit, dass diese Behandlungsoptionen für einen relevanten Anteil an Patienten die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellen. Zudem besteht bei der Umsetzung von BSC Unsicherheit, da Radioisotope in der Studie VISION nicht erlaubt waren. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### Cabazitaxel

Gemäß Einschlusskriterien konnten Patienten mit 1 oder 2 taxanbasierten Chemotherapien in der Vortherapie in die Studie VISION eingeschlossen werden. Patienten, die in der Vortherapie 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, wurden in die Studie jedoch nur dann 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. Insgesamt hatten 58 % der eingeschlossenen Patienten 1 taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung. Ca. 30 % aller Patienten wurde vor dem 05.03.2019 in die Studie eingeschlossen. Es ist unklar, wie viele dieser Patienten nur 1 taxanbasierte Chemotherapie als Vortherapie erhalten hatten und in die Studie eingeschlossen wurden, weil sie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie

ablehnten. Es ist somit unklar, ob nicht für einen relevanten Anteil der Patienten eine Behandlung mit Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie gewesen wäre.

Aufgrund des Anteils an Patienten, die nach dem 05.03.2019 in die Studie eingeschlossen wurden, ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie basierend auf der Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes, dass eine weitere taxanbasierte Chemotherapie nicht für sie geeignet ist, in die Studie eingeschlossen wurde.

Gemäß der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ stellt für die Patienten mit 1 taxanbasierten Chemotherapien in der Vortherapie (in der Regel Docetaxel) Cabazitaxel eine Therapieoption dar. Jedoch ist die Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie nicht eindeutig definiert und es fehlen entsprechende Grenzwerte. Detaillierte Angaben, weswegen für die Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie (insbesondere Cabazitaxel) nicht geeignet war, liegen nicht vor. Es ist somit unklar, ob nicht für einen relevanten Anteil der Patienten mit nur 1 taxanbasierten Vortherapie eine Behandlung mit Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie gewesen wäre.

Für Patienten, die mit Docetaxel und Cabazitaxel 2 taxanbasierte Chemotherapien in der Vortherapie erhalten haben, liegen gemäß S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ keine expliziten Empfehlungen zu einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie vor. Jedoch sind bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und dem Wunsch nach einer Behandlung über supportive Therapien hinaus weitere taxanbasierte Chemotherapien denkbar. In der Studie VISION hatten 6 % aller Patienten 2 taxanbasierte Chemotherapien ohne Cabazitaxel in der Vortherapie erhalten. Für diese Patienten ist unklar, ob Cabazitaxel als patientenindividuell am besten geeignete Therapie infrage kam, insbesondere, wenn sowohl Enzalutamid als auch Abirateron bereits als Therapieoptionen ausgeschöpft waren.

### 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 und die mediane Behandlungsdauer im Vergleichsarm 2,1 Monate beträgt, wird davon ausgegangen, dass Olaparib für die Mehrheit der Patienten im Vergleichsarm nicht als Studienmedikation zur Verfügung stand.

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 Studie VISION eine BRCA1/2-Mutation aufweisen.

### 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.

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten ist nicht abschätzbar, für wie viele Patienten in der Studie VISION Radioisotope grundsätzlich infrage kamen und im Rahmen der BSC die am besten geeignete Therapie darstellten. Diese Unsicherheit wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

### Zusammenfassung

Zusammenfassend erlaubt die Studie VISION ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT 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 Lutetium-177 + ADT für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, möglich.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass für die Mehrheit der Patienten in der Studie VISION Cabazitaxel und Olaparib nicht als patientenindividuell am besten geeignete Therapien infrage kamen. Bestehende Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patienten in der Studie VISION, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellte, werden bei der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt. Zudem besteht Unsicherheit bei der Umsetzung von BSC, da Radioisotope in der Studie VISION nicht erlaubt waren. Dies wird ebenfalls bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

### *Erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen*

In der Studie VISION wurde im Vergleichsarm nach Beginn der Studie eine erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen festgestellt. Von den ersten 84 in den Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten haben 47 (56,0 %) Patienten keine Studienmedikation erhalten, vorwiegend wegen zurückgezogener Einwilligungen (24 [28,6 %] Patienten) und einer erforderlichen unzulässigen Therapie (12 [14,3 %] Patienten). Patienten, die die Einwilligung nur für die Therapie zurückzogen, konnten jedoch an der Langzeitbeobachtung teilnehmen. Gemäß Ausführung des pU äußerten viele Patienten nach Randomisierung in den Vergleichsarm den Wunsch nach einer in der Studie nicht erlaubten taxanbasierten Chemotherapie. Aufgrund der zurückgezogenen Einwilligungserklärungen konnten keine vollständigen Daten für den Endpunkt rPFS erhoben werden. Um dem entgegenzuwirken, sind am 05.03.2019 verschiedene Maßnahmen, wie Schulungen der Prüferinnen und Prüfer in Kraft getreten und das Studienprotokoll wurde angepasst (Version 3.0, 01.04.2019).

### Auswertungspopulationen

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen vor, die auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventionsarm vs. 280 Patienten im Vergleichsarm) basieren. Die Auswertungen für die Endpunkte der Nebenwirkungen basieren auf denjenigen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (529 Patienten im Interventionsarm vs. 205 Patienten im Vergleichsarm). Insgesamt 79 (28,2 %) Patienten im Vergleichsarm haben keine Studienmedikation erhalten. Demgegenüber haben im Interventionsarm wesentlich weniger Patienten keine Studienmedikation erhalten (18 [3,3 %] Patienten). Der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, beträgt > 15 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsarmen. Daher sind die Auswertungen mit Ausnahme der Auswertung zum Gesamtüberleben für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Im Gegensatz zu den anderen Endpunkten wurde das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben.

Aufgrund des gehäuften Rückzugs der Einwilligung zur Einnahme der Studienmedikation im Vergleichsarm wurden für relevante Endpunkte mit Ausnahme der Nebenwirkungen, Auswertungen durchgeführt, in die ausschließlich ab dem 05.03.2019 randomisierte Patienten eingingen (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm). Diese liegen im Studienbericht vor. Dabei 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. Daher wären Auswertungen für diese Population für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich geeignet.

Die resultierenden Auswirkungen auf die Eignung der beschriebenen Auswertungspopulationen werden bei der Bewertung der Eignung der Auswertungen zu den einzelnen relevanten Endpunkten berücksichtigt.

### **Verzerrungspotenzial**

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

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass 15 (2,7 %) vs. 33 (11,8 %) der Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben. Dabei ist für diese Patienten unklar, ob sie zu Tag 1 bzw. in welchem Ausmaß sie zu Tag 1 zensiert wurden. Wenn Patienten zu Tag 1 zensiert wurden, gingen durch sie de facto keine Zeiten in die Analyse ein und sie wurden damit nicht berücksichtigt. Es bleibt unklar, ob ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Anteil an Patienten vorliegt, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor, daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Ungeachtet dessen führt die im Abschnitt „Einschränkungen der Studie VISION“ beschriebene Unsicherheit hinsichtlich des Anteils an eingeschlossenen Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt oder, für die Radioisotope als Teil der BSC infrage kamen und damit für diese Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist, dazu, dass für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden können. Für die vorliegende Nutzenbewertung gilt dies nur für den Endpunkt Gesamtüberleben, da für die anderen relevanten Endpunkte keine geeigneten Daten vorliegen.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie.

### **Morbidität**

*Symptomatische skelettbezogene Ereignisse (kombinierter Endpunkt und Einzelkomponenten), stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) und Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])*

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (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 + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere unerwünschte Ereignisse (UEs; CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und spezifische UEs (Myelosuppression [standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ), schwere UEs] und Mundtrockenheit [bevorzugter Begriff (PT), UEs])*

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **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 Lutetium-177 + ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Unter qualitativer Betrachtung der vom pU herangezogenen Ergebnisse zu Nebenwirkungen werden jedoch keine Nachteile in einem Ausmaß vermutet, welche den positiven Effekt beim Gesamtüberleben infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden und für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lutetium-177 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten, 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 Lutetium-177 + ADT.

Tabelle 3: Lutetium-177 + ADT<sup>a</sup> – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
in Kombination mit ADT <sup>c</sup> mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie <sup>d</sup> behandelt wurden	patientenindividuelle Therapie <sup>c, e</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,</li> <li>▪ Enzalutamid,</li> <li>▪ Cabazitaxel,</li> <li>▪ Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation),</li> <li>▪ Best supportive Care (BSC)<sup>f</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen<sup>g</sup></li> <li>▪ Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird unter einer taxanbasierten Chemotherapie eine Therapie mit Docetaxel verstanden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn 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>f. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>g. 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 &gt; 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; Lutetium-177: <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; 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 von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem progredienten prostataspezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

Die zu bewertende Therapie wird im Folgenden zur besseren Lesbarkeit als Lutetium-177 + ADT bezeichnet.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lutetium-177 + ADT<sup>a</sup>

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
in Kombination mit ADT <sup>c</sup> mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie <sup>d</sup> behandelt wurden	patientenindividuelle Therapie <sup>e, e</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,</li> <li>▪ Enzalutamid,</li> <li>▪ Cabazitaxel,</li> <li>▪ Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation),</li> <li>▪ Best supportive Care (BSC)<sup>f</sup></li> </ul>
<p>a. mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs                      b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      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.                      d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird unter einer taxanbasierten Chemotherapie eine Therapie mit Docetaxel verstanden.                      e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn 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).                      f. 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; Lutetium-177: (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtetraaxetan; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA.

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) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

Studienliste zu Lutetium-177 + ADT (Stand zum 17.10.2022)

- bibliografische Recherche zu Lutetium-177 + ADT (letzte Suche am 26.09.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lutetium-177 + ADT (letzte Suche am 26.09.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lutetium-177 + ADT (letzte Suche am 03.11.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Lutetium-177 + ADT (letzte Suche am 25.01.2023),  
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 eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup>

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
VISION	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5]

a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung  
 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  
 ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Lutetium-177: (<sup>177</sup>Lu)Lutetium-vivotidtraxetan; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

#### I 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<sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
VISION	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC <sup>c</sup> (ECOG-PS ≤ 2), vorbehandelt mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 1 Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (z. B. Enzalutamid, Abirateron)</li> <li>▪ 1–2 taxanbasierten Chemotherapie(n)<sup>d</sup></li> </ul>	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> (N = 551) ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> (N = 280)	Screening: ≤ 4 Wochen vor Randomisierung  Behandlung <sup>e</sup> : einmal alle 6 Wochen für bis zu 6 Zyklen <sup>f</sup>  Beobachtung <sup>g</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Krankheitsprogression, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie <sup>h</sup>	86 Studienzentren: Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Kanada, Niederlande, Puerto Rico, Schweden, USA, Vereinigtes Königreich  05/2018–laufend  Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 27.01.2021 (primäre Analyse)</li> <li>▪ 28.06.2021<sup>i</sup></li> </ul>	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rPFS</li> <li>▪ Gesamtüberleben</li> </ul> sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</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 &lt; 50 ng/dl oder &lt; 1,7 nmol/l.; Patienten mussten ≥ 1 Metastase (CT, MRT oder Knochen-Scan) 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 zweite 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 zweite taxanbasierte Chemotherapie ablehnten.</p> <p>e. 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>f. Nach dem 4. Zyklus wurde jeweils untersucht, ob der Patient 2 weitere Zyklen Lutetium-177 erhalten kann.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. 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>i. Gemäß Angaben des pU handelt es sich bei diesem Datenschnitt um ein Sicherheitsupdate nach 90 Tagen für die Zulassungsbehörden.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
ADT: Androgendeprivationstherapie; GBq: Gigabecquerel; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Gigabecquerel; CT: Computertomografie; i. v.: intravenös; Lutetium-177: ( <sup>177Lu</sup> )Lutetiumvipivotidtraxetan; n: relevante Teilpopulation; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rPFS: radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben, UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup>

Studie	Intervention	Vergleich
VISION	Lutetium-177 i. v.; 7,4 GBq ( $\pm 10\%$ ) <sup>b</sup> alle 6 Wochen für bis zu 6 Zyklen <sup>c</sup> + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup>	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup>
ab Zyklus 7 erhielten Patienten ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> mit einer Zyklusdauer von 12 Wochen bis zum Studienende <sup>d</sup>		
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 1</math> Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (z. B. Enzalutamid oder Abirateron)</li> <li>▪ 1–2 taxanbasierte Chemotherapie(n)</li> <li>▪ ADT (medikamentöse Kastration oder vorausgegangene Orchiektomie)</li> </ul> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bestrahlung mit Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186, Rhenium-188, Radium-223 oder Halbkörperbestrahlung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung</li> <li>▪ PSMA-gerichtete Radioliganden-Therapie</li> <li>▪ jegliche systemische Tumortherapie innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ verpflichtende Fortführung der bestehenden ADT (medikamentöse Kastration oder vorausgegangene Orchiektomie)</li> <li>▪ patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup></li> </ul> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Prüfpräparate</li> <li>▪ zytotoxische Chemotherapie</li> <li>▪ Immuntherapie</li> <li>▪ systematische Therapien mit anderen Radioisotopen (z. B. Radium-223)</li> <li>▪ Halbkörper-Strahlentherapie</li> </ul>		
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</p> <p>b. 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 <math>\geq 4</math> Wochen.</p> <p>c. Nach dem 4. Zyklus wurde jeweils untersucht, ob der Patient 2 weitere Zyklen Lutetium-177 erhalten konnte.</p> <p>d. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten an einer bis zu 2-jährigen Langzeitbeobachtung teilnehmen.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GBq: Gigabecquerel; i. v.: intravenös; Lutetium-177: <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtetraaxetan; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</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  $\leq 2$  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 nur in die Studie eingeschlossen, wenn für diese gemäß Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes eine weitere taxanbasierte Chemotherapie bspw. aufgrund von geriatrischer oder gesundheitsbezogener Gebrechlichkeit oder Intoleranz nicht infrage kam. Vor Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie überdies an der Studie teilnehmen, wenn sie die Behandlung mit einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie ablehnten.

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 ( $\leq 260$  IU/l vs.  $> 260$  IU/l), Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein), ECOG-PS (0–1 vs. 2) und Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie (ja vs. nein).

Lutetium-177 wurde entsprechend der Fachinformation [6] 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 3.2.7.

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.

### **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 (nur für Patienten mit einer Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen[BRCA]-1/2-Mutation) und
- Best supportive Care (BSC),

unter Berücksichtigung der Vortherapie.

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. Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber den Behandlungsoptionen erlaubt die Studie VISION ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT 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 Lutetium-177 + ADT für Patienten möglich, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt.

#### **Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Es wird davon ausgegangen, dass für die Mehrheit der Patienten in der Studie VISION Cabazitaxel und Olaparib nicht als patientenindividuell am besten geeignete Therapie infrage kam. Es besteht jedoch dahin gehend die Unsicherheit, dass diese Behandlungsoptionen für einen relevanten Anteil an Patienten die patientenindividuell am besten geeignete Therapie

darstellen. Zudem besteht bei der Umsetzung von BSC Unsicherheit, da Radioisotope in der Studie VISION nicht erlaubt waren. Dies wird nachfolgend erläutert.

### ***Cabazitaxel***

Gemäß Einschlusskriterien konnten Patienten mit 1 oder 2 taxanbasierten Chemotherapien in der Vortherapie in die Studie VISION eingeschlossen werden. Patienten, die in der Vortherapie 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, wurden in die Studie jedoch nur dann eingeschlossen, wenn für diese gemäß Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes 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. Insgesamt hatten 58 % der eingeschlossenen Patienten lediglich 1 taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung. Ca. 30 % aller Patienten wurde vor dem 05.03.2019 in die Studie eingeschlossen. Es ist unklar, wie viele dieser Patienten nur 1 taxanbasierte Chemotherapie als Vortherapie erhalten hatten und in die Studie eingeschlossen wurden, weil sie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie ablehnten. Es ist somit unklar, ob nicht für einen relevanten Anteil der Patienten eine Behandlung mit Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie gewesen wäre.

Aufgrund des Anteils an Patienten, die nach dem 05.03.2019 in die Studie eingeschlossen wurden, ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie basierend auf der Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes, dass eine weitere taxanbasierte Chemotherapie nicht für sie geeignet ist, in die Studie eingeschlossen wurde. Gemäß der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ stellt für die Patienten mit 1 taxanbasierten Chemotherapien in der Vortherapie (in der Regel Docetaxel) Cabazitaxel eine Therapieoption dar [7]. Jedoch ist die Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie nicht eindeutig definiert und es fehlen entsprechende Grenzwerte. Bspw. kann auch Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand zusätzlich zur supportiven Therapie eine Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand vor allem auf das mCRPC zurückzuführen ist [7]. Detaillierte Angaben, weswegen für die Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie (insbesondere Cabazitaxel) nicht geeignet war, liegen nicht vor. Aus den Patientencharakteristika ist die Behandlungsfähigkeit nicht abschätzbar. Jedoch lag beispielsweise der ECOG-PS bei über 90 % der Patienten in der Studie VISION bei 0 oder 1, sodass von einem guten Allgemeinzustand der Patienten ausgegangen wird. Es ist somit unklar, ob nicht für einen relevanten Anteil der Patienten mit nur 1 taxanbasierten Vortherapie eine Behandlung mit Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie gewesen wäre.

Für Patienten, die mit Docetaxel und Cabazitaxel 2 taxanbasierte Chemotherapien in der Vortherapie erhalten haben, liegen gemäß S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ keine expliziten Empfehlungen zu einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie vor [7]. Jedoch sind insbesondere bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und dem Wunsch nach einer Behandlung über supportive Therapien hinaus weitere taxanbasierte Chemotherapien denkbar. In der Studie VISION hatten 44 % der Patienten im Vergleichsarm 2 taxanbasierte Chemotherapien in der Vortherapie erhalten und bei 38 % der Patienten wurde dabei Cabazitaxel eingesetzt. Entsprechend hatten 6 % aller Patienten 2 taxanbasierte Chemotherapien ohne Cabazitaxel in der Vortherapie erhalten. Für diese Patienten ist unklar, ob Cabazitaxel als patientenindividuell am besten geeignete Therapie infrage kam, insbesondere, wenn sowohl Enzalutamid als auch Abirateron bereits als Therapieoptionen ausgeschöpft waren.

### **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 [7].

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 [8,9]. 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 [7]. 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 Studie VISION eine BRCA1/2-Mutation aufweisen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass pro Behandlungsarm jeweils lediglich 1 Patient Olaparib im Rahmen der Studienmedikation erhielt. Basierend auf den Angaben zu

Patientenzahlen aus der Dossierbewertung A20-106 [10] wird von einem Anteilswert für eine BRCA1/2-Mutation von ca. 10 % der Patienten ausgegangen.

### **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.

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten ist nicht abschätzbar, für wie viele Patienten in der Studie VISION Radioisotope grundsätzlich infrage kamen und im Rahmen der BSC die am besten geeignete Therapie darstellten. Diese Unsicherheit wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend stellen die in der Studie VISION eingesetzten Vergleichstherapien relevante Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Allerdings decken die eingesetzten Vergleichstherapien nicht alle für eine patientenindividuelle Therapie zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet ab. Folglich erlaubt die Studie VISION ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT 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 Lutetium-177 + ADT für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, möglich.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass für die Mehrheit der Patienten in der Studie VISION Cabazitaxel und Olaparib nicht als patientenindividuell am besten geeignete Therapien infrage kamen. Bestehende Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patienten in der Studie VISION, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellte, werden bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2). Zudem besteht bei der Umsetzung von BSC Unsicherheit, da Radioisotope in der Studie VISION nicht erlaubt waren, die ebenfalls bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt werden.

### **Erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen**

In der Studie VISION wurde im Vergleichsarm nach Beginn der Studie eine erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen festgestellt. Von den ersten 84 in den Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten haben 47 (56,0 %) Patienten keine

Studienmedikation erhalten, vorwiegend wegen zurückgezogener Einwilligungen (24 [28,6 %] Patienten) und einer erforderlichen unzulässigen Therapie (12 [14,3 %] Patienten). Patienten, die die Einwilligung nur für die Therapie zurückzogen, konnten jedoch an der Langzeitbeobachtung teilnehmen. Als Ursache für die erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen gibt der pU Missverständnisse bei den Prüferinnen und Prüfärzten bezüglich der erlaubten bzw. nicht erlaubten Optionen bei der patientenindividuellen Therapie, das offene Studiendesign sowie veröffentlichte Informationen zur potenziellen Wirksamkeit von Lutetium-177 an. Gemäß Ausführung des pU äußerten viele Patienten nach Randomisierung in den Vergleichsarm den Wunsch nach einer in der Studie nicht erlaubten taxanbasierten Chemotherapie. Aufgrund der zurückgezogenen Einwilligungserklärungen konnten keine vollständigen Daten für den Endpunkt rPFS erhoben werden. Um dem entgegenzuwirken, sind am 05.03.2019 verschiedene Maßnahmen, wie Schulungen der Prüferinnen und Prüfärzte in Kraft getreten und das Studienprotokoll wurde angepasst (Version 3.0, 01.04.2019). Gemäß der Protokolländerung konnten Patienten, die in der Vorbehandlung 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben, nur noch in die Studie eingeschlossen werden, wenn die Prüferin oder der Prüfärzte fehlende Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie feststellte. Behandlungsfähige Patienten, die eine weitere taxanbasierte Chemotherapie ablehnten, sollten in die Studie nicht mehr eingeschlossen werden.

### ***Auswertungspopulationen***

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen vor, die auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventionsarm vs. 280 Patienten im Vergleichsarm) basieren. Die Auswertungen für die Endpunkte der Nebenwirkungen basieren auf denjenigen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (529 Patienten im Interventionsarm vs. 205 Patienten im Vergleichsarm). Insgesamt 79 (28,2 %) Patienten im Vergleichsarm haben keine Studienmedikation erhalten. Demgegenüber haben im Interventionsarm wesentlich weniger Patienten keine Studienmedikation erhalten (18 [3,3 %] Patienten). Der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, beträgt >15 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsarmen. Daher sind die Auswertungen mit Ausnahme der Auswertung zum Gesamtüberleben für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt I 4.1).

Aufgrund des gehäuften Rückzugs der Einwilligung zur Einnahme der Studienmedikation im Vergleichsarm wurden für relevante Endpunkte mit Ausnahme der Nebenwirkungen, Auswertungen durchgeführt, in die ausschließlich ab dem 05.03.2019 randomisierte Patienten eingingen (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm). Diese liegen im Studienbericht vor. Dabei 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. Daher

wären Auswertungen für diese Population für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich geeignet.

Die resultierenden Auswirkungen auf die Eignung der beschriebenen Auswertungspopulationen werden bei der Bewertung der Eignung der Auswertungen zu den einzelnen relevanten Endpunkten berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.1).

### **I 3.2.3 Datenschnitte**

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

Für den 2. Datenschnitt liegen lediglich Ergebnisse zu den Nebenwirkungen vor. Gemäß Dossievorlagen [11] sind für alle für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen, auch wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Nur wenn kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist, kann auf die Darstellung der Ergebnisse eines Datenschnitts verzichtet werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung ist lediglich die Auswertung zum Gesamtüberleben geeignet (siehe Abschnitt I 4). Aufgrund der deutlichen Effekte beim Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt, wird in der vorliegenden Situation nicht davon ausgegangen, dass eine Auswertung zum 2. Datenschnitt den Effekt infrage stellen könnte. Aus diesem Grund dient der 1. Datenschnitt der Studie VISION als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung.

### **I 3.2.4 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<sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle  
 Therapie<sup>a</sup>

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>VISION</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende <sup>b</sup>
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 Tumortherapie
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumortherapie
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation <sup>c</sup> , jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumortherapie
a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung 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: ( <sup>177</sup> 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 und gesundheitsbezogene Lebensqualität 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 Tumortherapie) erhoben wurden. Zwar wurden Nebenwirkungen auch über den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumortherapie) erhoben (Langezeitbeobachtung). 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 bzw. ausgewertet werden.

### I 3.2.5 Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> N = 551	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> N = 280
<b>VISION</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	70 (7)	71 (8)
Abstammung, n (%)		
Weiß	486 (88)	235 (84)
Schwarz/Afroamerikanisch	34 (6)	21 (8)
Asiatisch	9 (2)	11 (4)
Andere <sup>b</sup>	2 (< 1)	0 (0)
Keine Angabe	20 (4)	13 (5)
ECOG-PS, n (%)		
0-1	510 (93)	258 (92)
2	41 (7)	22 (8)
Krankheitsdauer: Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], Median (Min; Max)	7,4 (0,9-28,9)	7,4 (0,7-26,2)
Ursprünglicher Gleason-Score, n (%)		
2-3	4 (1)	0 (0)
4-7	181 (33)	86 (31)
8-10	324 (59)	170 (61)
Unbekannt	42 (8)	24 (9)
Lokalisation von Ziel- und Nicht-Zielläsionen, n (%)		
Lunge	49 (9)	28 (10)
Leber	63 (11)	38 (14)
Lymphknoten	274 (50)	141 (50)
Knochen	504 (92)	256 (91)
PSA-Konzentration [ng/ml] zu Studienbeginn, Median (Min; Max)	77,5 (0-6.988)	74,6 (0-8.995)
vorherige Strahlentherapie, n (%)	415 (75)	217 (78)
vorherige Therapie mit Radium-223-dichlorid, n (%)	97 (18)	48 (17)
vorherige Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren Anzahl, n (%)		
1	298 (54)	128 (46)
2	213 (39)	128 (46)
> 2	40 (7)	24 (9)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> N = 551	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> N = 280
Wirkstoffe, n (%)		
Enzalutamid	395 (72)	206 (74)
Abirateron	187 (34)	106 (38)
Abirateronacetat	210 (38)	114 (41)
Apalutamid	13 (2)	5 (2)
vorherige taxanbasierte Chemotherapie		
Anzahl, n (%)		
1	325 (59)	156 (56)
2	220 (40)	122 (44)
> 2	6 (1)	2 (1)
Wirkstoffe, n (%)		
Cabazitaxel	209 (38)	107 (38)
Docetaxel	534 (97)	273 (98)
Paclitaxel	2 (< 1)	1 (< 1)
Paclitaxel-Albumin	1 (< 1)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%) <sup>c</sup>	484 (88)	196 (70)
Häufige Gründe für den Abbruch von Lutetium-177, n (%)		
Progression	127 (23,0)	–
unerwünschtes Ereignis	(54 (9,8)	–
kein klinischer Nutzen mehr	36 (6,5)	–
Häufige Gründe für den Abbruch von ADT / patientenindividueller Therapie <sup>a</sup> , n (%)		
Progression	224 (40,7)	73 (26,1)
kein klinischer Nutzen mehr	72 (13,1)	50 (17,9)
Widerruf der Einwilligung	51 (9,3)	36 (12,9)
Studienabbruch, n (%)	362 (66)	225 (80)
Häufige Gründe für den Studienabbruch, n (%)		
Tod	329 (59,7)	167 (59,6)
Widerruf der Einwilligung	29 (5,3)	53 (18,9)
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</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>		

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> N = 551	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> N = 280
ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; Lutetium-177: <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; 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		

Die demografischen und klinischen Charakteristika 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 7,4 Jahre vor Studienbeginn.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie VISION musste die Vorbehandlung der Patienten mindestens 1 Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor und 12 taxanbasierte Chemotherapien umfassen. Der Anteil an Patienten mit 1 vorherigen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor war im Interventionsarm mit 54 % höher, verglichen mit 46 % im Vergleichsarm. Entsprechend war der Anteil an Patienten mit 2 vorherigen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren im Interventionsarm mit 39 % etwas niedriger als im Vergleichsarm mit 46 %. 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 40 % der Patienten 2 vorherige taxanbasierte Chemotherapie. 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 88 % höher als im Vergleichsarm mit 70 %. Allerdings liegt der Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben im Vergleichsarm mit 28,2 % deutlich höher als im Interventionsarm (3,3 %).

Die Studie wurde von 66 % der Patienten im Interventionsarm und 80 % der Patienten im Vergleichsarm abgebrochen. Die Differenz basiert hauptsächlich auf dem hohen Anteil von 18,9 % an zurückgezogenen Einwilligungen im Vergleichsarm im Vergleich zu 5,3 % im Interventionsarm (siehe dazu Abschnitt I 3.2.2).

### I 3.2.6 Behandlungs- und Beobachtungsdauer

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup>

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> N = 551	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> N = 280
<b>VISION</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
n	529	205
Median [Min; Max]	7,8 [0,3–24,9]	2,1 (0,0–26,0)
Mittelwert (SD)	7,9 (4,3)	3,5 (3,9)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>b</sup>		
n	551	280
Median [Min; Max]	20,3 [0,0–31,5]	19,8 [0,0–27,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatische skelettbezogene Ereignisse <sup>c</sup>		k. A. <sup>d</sup>
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)		k. A. <sup>e</sup>
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)		k. A. <sup>e</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		k. A. <sup>e</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)		k. A. <sup>e</sup>
Nebenwirkungen		k. A. <sup>f</sup>
a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung b. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis / Zensierung / Studienende aller (verstorben und nicht verstorbenen) Patienten berechnet. c. beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen d. Angaben des pU (mediane Beobachtungsdauer 14,5 vs. 6,7 Monate) nicht plausibel, da der Endpunkt maximal bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet wird e. Angaben des pU (Min = 0,0 im Vergleichsarm) nicht plausibel, da ausgewertete Population nur Patienten umfasst, für die 1 Erhebung zu Studienbeginn und mindestens 1 weitere Erhebung vorliegt f. Angaben des pU basierend auf Zeit bis Ereignis oder Zensierung für die jeweilige Gesamtrate, dies bildet nicht die Zeit ab, die Patienten tatsächlich zur Erfassung von UEs, SUEs und schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) unter Beobachtung standen  ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; k. A.: keine Angabe; Lutetium-177: ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Die Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer basieren auf unterschiedlichen Patientenzahlen. Während die Angaben zur Behandlungsdauer auf denjenigen Patienten basieren, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (529 Patienten im Interventionsarm vs. 205 Patienten im Vergleichsarm), basieren die Angaben zur Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventionsarm vs. 280 Patienten im Vergleichsarm).

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm ist mit 7,8 Monaten mehr als 3,5-mal so lang wie im Vergleichsarm (2,1 Monate). Die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben liegt im Median bei etwa 20 Monaten in beiden Behandlungsarmen.

Der pU macht in Modul 4 A zwar zu weiteren, in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Endpunkten Angaben zur jeweiligen Beobachtungsdauer. Diese Angaben sind allerdings aus verschiedenen Gründen nicht plausibel und bilden nicht die Zeit ab, die Patienten zur Erfassung der Endpunkte unter Beobachtung standen (Begründung für die einzelnen Endpunkte siehe Tabelle 10).

### **I 3.2.7 Folgetherapien**

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup>

Studie Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 551	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 280
<b>VISION</b>		
Gesamt	155 (28,1)	97 (34,6)
Cabazitaxel	82 (14,9)	53 (18,9)
Carboplatin	35 (6,4)	25 (8,9)
Radium Ra 223 Dichlorid	14 (2,5)	15 (5,4)
Prüfmedikament	9 (1,6)	15 (5,4)
Docetaxel	27 (4,9)	10 (3,6)
Pembrolizumab	5 (0,9)	10 (3,6)
Enzalutamid	12 (2,2)	7 (2,5)
Olaparib	10 (1,8)	7 (2,5)
Bevacizumab	4 (0,7)	7 (2,5)
Abirateron	10 (1,8)	1 (0,4)
Verschiedene therapeutische Radiopharmaka	0 (0)	5 (1,8)
Etoposid	8 (1,5)	2 (0,7)
Cisplatin	7 (1,3)	4 (1,4)
Nivolumab	6 (1,1)	4 (1,4)
Darolutamide	5 (0,9)	3 (1,1)
Cyclophosphamid	3 (0,5)	3 (1,1)
Atezolizumab	2 (0,4)	3 (1,1)
Lutetium ( <sup>177</sup> Lu) PSMA-617	2 (0,4)	3 (1,1)
Sipuleucel-T	2 (0,4)	3 (1,1)
<p>a. ausgenommen Strahlentherapie; 49 (8,9 %) der Patienten im Interventionsarm und 31 (11,1 %) der Patienten im Vergleichsarm erhielten <math>\geq 1</math> Strahlentherapie als Folgetherapie; dargestellt sind Folgetherapien, die <math>\geq 1</math> % der Patienten in mindestens 1 Studienarm erhalten haben</p> <p>b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; Lutetium-177: (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Gemäß Studienprotokoll war die Wahl der Folgetherapie nicht eingeschränkt. Im Interventionsarm erhielten 28,1 % der Patienten und im Vergleichsarm 34,6 % der Patienten 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 14,9 % der Patienten im Interventionsarm und 18,9 % der Patienten im

Vergleichsarm war Cabazitaxel. Zytotoxische Chemotherapien, worunter die Behandlung mit Cabazitaxel fällt, waren in der Studie VISION nicht erlaubt. Für die weitere Behandlung der Patienten liegen in der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ keine Empfehlungen vor [7].

### 13.2.8 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<sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	niedrig
a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung 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: ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

### 13.2.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass in der multinationalen Studie VISION über 99 % aller Patienten aus Ländern der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) stammen. Diese verfügen gemäß Ausführung des pU über ein vergleichsweise hohes Pro-Kopf-Einkommen und ein leistungsfähiges Gesundheitssystem und zudem würde seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt. Daher geht der pU von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus.

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 (gemessen anhand des Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3)
  - Beeinträchtigung durch Schmerz (gemessen anhand des BPI-SF Item 9a–g)
  - Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate(FACT-P)-Gesamtscores
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs; operationalisiert als 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 zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatische skelettbezogene Ereignisse <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs	Myelosuppression (SMQ <sup>d</sup> , schwere UEs <sup>e</sup> )	Mundtrockenheit (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs
VISION	j	n <sup>e</sup>	n <sup>e</sup>	n <sup>e</sup>	n <sup>e</sup>	n <sup>e</sup>	n <sup>e</sup>	n <sup>e</sup>	n <sup>e</sup>	n <sup>e</sup>	n <sup>e</sup>	n <sup>f</sup>
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</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 <math>\geq 3</math>.</p> <p>d. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“</p> <p>e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die folgenden Abschnitte der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>f. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</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: <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtetraaxetan; n: nein; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

## Anmerkungen zu Auswertungen

### Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben liegen Auswertungen basierend auf allen randomisierten Patienten vor. Zusätzlich liegen Auswertungen basierend auf denjenigen Patienten vor, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (siehe Abschnitt I 3.2.2).

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

der Langzeitbeobachtung 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. Somit werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Aufgrund deutlicher Unterschiede der Anteile der einzelnen Zensierungsgründe zwischen den Behandlungsarmen wurden vom pU post hoc mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die ebenfalls in Modul 4 A dargestellt sind. Dabei wird für Patienten mit den Zensierungsgründen „Lost to Follow-up“ und „Rücknahme der Einverständniserklärung“ unter verschiedenen Annahmen multiple Imputation der Ereigniszeit durchgeführt. Insgesamt begründet der pU nicht hinreichend, auf welcher Grundlage die jeweiligen Szenarien, mit entsprechenden Cut-offs, gewählt werden. Bspw. ist unklar, weshalb bei der multiplen Imputation der zensierten Beobachtungen im Vergleichsarm, diese gemäß dem Ausfallrisiko von 20 % der Patienten mit der längsten Überlebenszeit ersetzt werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Auswertung basierend auf allen randomisierten Patienten herangezogen. Die Sensitivitätsanalysen werden aufgrund der Unklarheiten bei der Beurteilung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

Es liegen keine relevanten Unterschiede bezüglich der Zensierungsgründe und Anteile in den Behandlungsgruppen zwischen beiden Auswertungspopulationen (siehe oben) vor. Damit stellt die Auswertung des Gesamtüberlebens der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, keinen Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung dar und wird nicht berücksichtigt.

### ***Symptomatische skelettbezogene Ereignisse***

Bei dem Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der folgende Ereignisse beinhaltet:

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

Im Modul 4 A liegen gemäß pU Auswertungen für alle randomisierten Patienten zu symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen mit oder ohne Berücksichtigung von Todesfällen vor sowie Auswertungen zu den einzelnen Komponenten von symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Auswertungen

der einzelnen Komponenten und die ohne Berücksichtigung von Todesfällen relevant. Für diese Operationalisierungen liegen ausschließlich die Auswertungen in Modul 4 A vor.

Gemäß Angaben des pU wurden symptomatische skelettbezogene Ereignisse bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie, erhoben. In der Studie VISION haben 3,3 % der randomisierten Patienten im Interventionsarm und 28,2 % der Patienten im Vergleichsarm keine Studienmedikation erhalten. Der pU macht keine Angaben dazu, ob die Weiterbeobachtung bis zu 30 Tage auch für diese Patienten galt. Es besteht die Möglichkeit, dass Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zu Baseline zensiert wurden. De facto würden diese Patienten nicht in die Analyse eingehen. Somit ist nicht auszuschließen, dass der differenzielle Anteil an in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsarmen > 15 Prozentpunkte beträgt. Daher sind diese Auswertungen, für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, liegen keine Auswertungen zu symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen ohne Berücksichtigung von Todesfällen vor.

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

Für den BPI-SF, die EQ-5D VAS sowie für den FACT-P legt der pU jeweils post hoc spezifizierte Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite basierend auf allen randomisierten Patienten, für die 1 Erhebung zu Studienbeginn und mindestens 1 weitere Erhebung vorliegt. Aufgrund der verkürzten Nachbeobachtung der Endpunkte in Kombination mit der erhöhten Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen im Vergleichsarm bereits vor Erhalt der Studienmedikation, beträgt der differenzielle Anteil an in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsarmen > 15 Prozentpunkte. Daher sind diese Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung jeweils nicht geeignet.

Der pU gibt für die patientenberichteten Endpunkte jeweils an, im Anhang 4-G.2 von Modul 4 A ergänzend Auswertungen mittels gemischtem linearen Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) darzustellen. Dabei ist allerdings für jeden Endpunkt dieselbe Ergebnistabelle abgebildet. Dies ist nicht plausibel und daher werden diese Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Unbenommen dessen beträgt der differenzielle Anteil an in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsarmen jeweils > 15 Prozentpunkte. Daher sind auch diese Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, liegen keine Analysen mit einem präspezifizierten Responsekriterium von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite vor. Im Studienbericht liegen jeweils Ergebnisse zur Veränderung seit Studienbeginn vor. Dabei liegen jeweils zum 2.

Erhebungszeitpunkt für > 85 % der Patienten im Interventionsarm und nur noch 52 % der Patienten im Vergleichsarm Daten vor. Aufgrund dieses hohen differenziellen Anteils an frühen Ausfällen zwischen den Behandlungsarmen (> 25 Prozentpunkte) sind die stetigen Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Für diese Auswertungspopulation ist daher auch für Responderanalysen mit einem post hoc definierten Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite davon auszugehen, dass der differenzielle Anteil an in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsarmen > 15 Prozentpunkte beträgt und die Auswertungen damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet wären.

### ***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 Opiode erhielten. In der Studie VISION erhielten > 20 % derjenigen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, vorher Opiode. Für diese Patienten stellt die erste Einnahme eines Opioids während der Studie vermutlich eine Fortführung der bestehenden Schmerztherapie dar. Angaben zu erfolgten Dosisescalationen der eingenommenen Opiode liegen nicht vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur ersten Einnahme eines Opioids daher nicht herangezogen.

### ***Nebenwirkungen***

Die Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen basieren auf denjenigen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Bezogen auf die Gesamtpopulation erhielten im Interventionsarm 96,0 % der randomisierten Patienten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation, im Vergleichsarm 73,2 % der Patienten. Der differenzielle Anteil an nicht in die Auswertung eingegangener Patienten beträgt somit > 15 Prozentpunkte. Daher sind die Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ergebnisse zu den Gesamtraten der UEs, SUEs und schweren UEs liegen jeweils mit und – post hoc spezifiziert – ohne Berücksichtigung von symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen vor. Dabei ist nicht plausibel, dass die Ereignisrate schwerer UEs ohne Berücksichtigung von symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen höher ist als die Ereignisrate unter Berücksichtigung der symptomatischen skelettbezogenen Ereignisse.

In I Anhang B sind die vom pU herangezogenen Ergebnisse zu den Gesamtraten der UEs, SUEs und schweren UEs jeweils inklusive der symptomatischen skelettbezogenen Ereignisse ergänzend dargestellt.

### 14.2 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<sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup>

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatische skelettbezogene Ereignisse <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs	Myelosuppression (SMQ <sup>d</sup> , schwere UEs <sup>c</sup> )	Mundtrockenheit (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs	
VISION	N	H <sup>e</sup>	– <sub>f</sub>	– <sub>f</sub>	– <sub>f</sub>	– <sub>f</sub>	– <sub>f</sub>	– <sub>f</sub>	– <sub>f</sub>	– <sub>f</sub>	– <sub>f</sub>	– <sub>f</sub>	– <sub>f</sub>	– <sub>g</sub>

a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung  
 b. beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen  
 c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.  
 d. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“  
 e. deutliche Unterschiede bei den Anteilen an Patienten zwischen den Behandlungsarmen, die ihre Einwilligung zurückgezogen haben (15 [2,7 %] vs. 33 [11,8 %]); es ist unklar, ob die Patienten in die Auswertung eingingen.  
 f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
 g. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich  
 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: (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtetraaxetan; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass 15 (2,7 %) vs. 33 (11,8 %) der Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben. Dabei ist für diese Patienten unklar, ob sie zu Tag 1 bzw. in welchem Ausmaß sie zu Tag 1 zensiert wurden. Aus den Kaplan-Meier-Kurven geht hervor, dass zu Tag 1 Zensierungen vorgenommen wurden (siehe Abbildung 1). Wenn Patienten zu Tag 1 zensiert wurden, gingen durch sie de facto keine Zeiten in die Analyse ein und sie wurden damit nicht berücksichtigt. Es bleibt unklar, ob ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Anteil an Patienten vorliegt, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1), daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Ungeachtet dessen führt die im Abschnitt I 3.2.2 beschriebene Unsicherheit hinsichtlich des Anteils an eingeschlossenen Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt oder für die Radioisotope als Teil der BSC infrage kamen und damit für diese Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist, dazu, dass für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden können. Für die vorliegende Nutzenbewertung gilt dies nur für den Endpunkt Gesamtüberleben, da für die anderen relevanten Endpunkte keine geeigneten Daten vorliegen.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie mit ADT + patientenindividuelle Therapie bei erwachsenen Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC zusammen, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in I Anhang C dargestellt. In I Anhang B befinden sich ergänzend dargestellte Ergebnisse zu den Nebenwirkungen.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup>		ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup>		Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
<b>Studie VISION</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	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 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
Symptomatische skelettbezogene Ereignisse <sup>c</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Rückenmarkskompression			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Tumorbezogener orthopädischer Eingriff			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) <sup>e</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) <sup>e</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>f</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) <sup>g</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
SUEs			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Schwere UEs <sup>h</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Myelosuppression (SMQ <sup>i</sup> , schwere UEs <sup>h</sup> )			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Mundtrockenheit (PT, UEs)			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		
Weitere spezifische UEs <sup>j</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>d</sup>		

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup>		ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup>		Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	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, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</p> <p>b. Effekt und KI: Cox- Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn (<math>\leq 260</math> IU/L vs. <math>&gt; 260</math> 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)</p> <p>c. beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um <math>\geq 1,5</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>g. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um <math>\geq 23,4</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 156).</p> <p>h. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>i. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“</p> <p>j. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</p> <p>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; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; Lutetium-177: <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (zur Begründung siehe die Abschnitte I 3.2.2 und I 4.2).

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie.

## **Morbidität**

### ***Symptomatische skelettbezogene Ereignisse (kombinierter Endpunkt und Einzelkomponenten), stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, 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 + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und spezifische UEs (Myelosuppression [SMQ, schwere UEs] und Mundtrockenheit [PT, UEs])***

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  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.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben, der einzige relevante Endpunkt, zu dem eine geeignete Auswertung vorliegt, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter oder Lebermetastasen zu Studienbeginn identifiziert.

## **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 [12].

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).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>a</sup>

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	15,3 vs. 11,3 Monate HR: 0,62 [0,52; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>o</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatische skelettbezogene Ereignisse	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-P	keine geeigneten Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Myelosuppression (schwere UEs)	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Mundtrockenheit (UEs)	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</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<sub>o</sub>)</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; Lutetium-177: <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; 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<sup>a</sup> im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Geeignete Daten zu allen Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen fehlen.	
a. mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs	
ADT: Androgendeprivationstherapie; Lutetium-177: ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvivotidtraxetan	

In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Unter qualitativer Betrachtung der vom pU herangezogenen Ergebnisse zu Nebenwirkungen werden jedoch keine Nachteile in einem Ausmaß vermutet, welche den positiven Effekt beim Gesamtüberleben infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden und für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lutetium-177 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten, 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 Lutetium-177 + ADT im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Lutetium-177 + ADT<sup>a</sup> – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
in Kombination mit ADT <sup>c</sup> mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie <sup>d</sup> behandelt wurden	patientenindividuelle Therapie <sup>c, e</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,</li> <li>▪ Enzalutamid,</li> <li>▪ Cabazitaxel,</li> <li>▪ Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation),</li> <li>▪ Best supportive Care (BSC)<sup>f</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen<sup>g</sup></li> <li>▪ Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird unter einer taxanbasierten Chemotherapie eine Therapie mit Docetaxel verstanden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn 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>f. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>g. 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 &gt; 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; Lutetium-177: (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; 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. Advanced Accelerator Applications. Clinical Study Report. VISION: An international, prospective, open-label, multicenter, randomized phase 3 study of 177Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [unveröffentlicht]. 2021.
3. 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]. 2018 [Zugriff: 01.02.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000459-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000459-41).
4. Endocyte. Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION) [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511664>.
5. 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://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>.
6. Novartis Radiopharmaceuticals. Fachinformation Pluvicto. Stand: Dezember 2022 [unveröffentlicht]. 2022.
7. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Version 6.2 – Oktober 2021. AWMF-Registernummer: 043/022OL [online]. 2021. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatatkarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_6/LL_Prostatatkarzinom_Langversion_6.2.pdf).
8. AstraZeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten. Stand: September 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. European Medicines Agency. Lynparza; Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. [Zugriff: 08.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/lynparza-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/lynparza-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf).

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-106\\_olaparib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-106_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 27.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16\\_An12\\_6\\_Modul4.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf).
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Lutetium-177 + ADT**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
(lutetium AND vipivotide tetraaxetan) 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

<b>Suchstrategie</b>
(lutetium* AND vipivotid* AND tetraaxetan*) 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

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(lutetium AND vipivotide AND tetraaxetan) 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 OR Lu177 PSMA 617

## I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 19 : Ergänzend dargestellte Ergebnisse<sup>a</sup> (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lutetium-177 +ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup>		ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup>		Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup>  HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
<b>Studie VISION</b>					
<b>Nebenwirkungen<sup>c</sup></b>					
UEs	529	0,69 [0,66; 0,76] 519 (98,1)	205	0,82 [0,66; 1,08] 170 (82,9)	–
SUEs	529	16,53 [n. b.; n. b.] 192 (36,3)	205	12,02 [n. b.; n. b.] 57 (27,8)	–
Schwere UEs <sup>d</sup>	529	7,75 [6,83; 9,69] 279 (52,7)	205	5,59 [3,94; 10,48] 78 (38,0)	–
a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung c. Ab Version 3.0 des Studienprotokolls sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.  ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Lutetium-177: ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

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  $\geq 3$ ) 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.

Die Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 20: Ergänzend dargestellte häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich:  
Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 529	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 205
<b>VISION</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>d</sup></b>	519 (98,1)	170 (82,9)
Blood and lymphatic system disorders	253 (47,8)	37 (18,0)
Anaemia	168 (31,8)	27 (13,2)
Leukopenia	66 (12,5)	4 (2,0)
Lymphopenia	75 (14,2)	8 (3,9)
Neutropenia	45 (8,5)	3 (1,5)
Thrombocytopenia	91 (17,2)	9 (4,4)
Cardiac disorders	25 (4,7)	6 (2,9)
Ear and labyrinth disorders	16 (3,0)	3 (1,5)
Vertigo	11 (2,1)	0 (0)
Eye disorders	53 (10,0)	9 (4,4)
Dry eye	16 (3,0)	2 (1,0)
Gastrointestinal disorders	399 (75,4)	65 (31,7)
Abdominal pain	32 (6,0)	7 (3,4)
Abdominal pain upper	17 (3,2)	4 (2,0)
Constipation	107 (20,2)	23 (11,2)
Diarrhoea	100 (18,9)	6 (2,9)
Dry mouth	205 (38,8)	1 (0,5)
Dyspepsia	17 (3,2)	1 (0,5)
Gastrooesophageal reflux disease	10 (1,9)	1 (0,5)
Nausea	187 (35,3)	34 (16,6)
Vomiting	100 (18,9)	13 (6,3)
General disorders and administration site conditions	324 (61,2)	79 (38,5)
Asthenia	34 (6,4)	16 (7,8)
Fatigue	228 (43,1)	47 (22,9)
Influenza like illness	19 (3,6)	1 (0,5)
Malaise	13 (2,5)	1 (0,5)
Oedema peripheral	51 (9,6)	13 (6,3)
Pain	33 (6,2)	9 (4,4)
Peripheral swelling	13 (2,5)	2 (1)
Pyrexia	36 (6,8)	7 (3,4)
Hepatobiliary disorders	13 (2,5)	8 (3,9)

Tabelle 20: Ergänzend dargestellte häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich:  
Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 529	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 205
Infections and infestations	167 (31,6)	33 (16,1)
Nasopharyngitis	17 (3,2)	3 (1,5)
Pneumonia	14 (2,6)	6 (2,9)
Sepsis	11 (2,1)	3 (1,5)
Upper respiratory tract infection	12 (2,3)	1 (0,5)
Urinary tract infection	58 (11,0)	2 (1,0)
Injury, poisoning and procedural complications	98 (18,5)	24 (11,7)
Contusion	17 (3,2)	3 (1,5)
Fall	38 (7,2)	12 (5,9)
Investigations	125 (23,6)	31 (15,1)
Alanine aminotransferase	15 (2,8)	6 (2,9)
Aspartate aminotransferase increased	22 (4,2)	5 (2,4)
Blood alkaline phosphatase increased	20 (3,8)	2 (1,0)
Blood creatinine increased	28 (5,3)	5 (2,4)
Blood lactate dehydrogenase increased	12 (2,3)	0 (0)
Weight decreased	57 (10,8)	18 (8,8)
Metabolism and nutrition disorders	222 (42,0)	61 (29,8)
Decreased appetite	112 (21,2)	30 (14,6)
Dehydration	21 (4,0)	6 (2,9)
Hypercalcaemia	10 (1,9)	4 (2,0)
Hyperglycaemia	17 (3,2)	1 (0,5)
Hyperkalaemia	13 (2,5)	3 (1,5)
Hypoalbuminaemia	20 (3,8)	3 (1,5)
Hypocalcaemia	36 (6,8)	7 (3,4)
Hypokalaemia	40 (7,6)	8 (3,9)
Hyponatraemia	20 (3,8)	9 (4,4)
Hypophosphataemia	28 (5,3)	7 (3,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	311 (58,8)	83 (40,5)
Arthralgia	118 (22,3)	26 (12,7)
Back pain	124 (23,4)	30 (14,6)
Bone pain	59 (11,2)	17 (8,3)
Flank pain	16 (3,0)	3 (1,5)
Groin pain	14 (2,6)	1 (0,5)

Tabelle 20: Ergänzend dargestellte häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich:  
 Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle  
 Therapie<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 529	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 205
	Muscle spasms	19 (3,6)
Muscular weakness	26 (4,9)	5 (2,4)
Musculoskeletal chest pain	17 (3,2)	7 (3,4)
Myalgia	18 (3,4)	2 (1,0)
Neck pain	16 (3,0)	5 (2,4)
Pain in extremity	45 (8,5)	12 (5,9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	15 (2,8)	2 (1,0)
Nervous system disorders	184 (34,8)	55 (26,8)
Dizziness	44 (8,3)	9 (4,4)
Dysgeusia	24 (4,5)	3 (1,5)
Headache	37 (7,0)	4 (2,0)
Hypoaesthesia	10 (1,9)	3 (1,5)
Paraesthesia	11 (2,1)	6 (2,9)
Peripheral sensory neuropathy	18 (3,4)	5 (2,4)
Spinal cord compression	7 (1,3)	11 (5,4)
Taste disorder	13 (2,5)	0 (0)
Psychiatric disorders	67 (12,7)	22 (10,7)
Anxiety	11 (2,1)	5 (2,4)
Confusional state	12 (2,3)	6 (2,9)
Depression	11 (2,1)	2 (1,0)
Insomnia	28 (5,3)	9 (4,4)
Renal and urinary disorders	106 (20,0)	32 (15,6)
Acute kidney injury	19 (3,6)	8 (3,9)
Dysuria	14 (2,6)	2 (1,0)
Haematuria	45 (8,5)	9 (4,4)
Urinary incontinence	10 (1,9)	3 (1,5)
Urinary retention	13 (2,5)	4 (2,0)
Reproductive system and breast disorders	17 (3,2)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	142 (26,8)	39 (19,0)
Cough	42 (7,9)	13 (6,3)
Dyspnoea	53 (10,0)	20 (9,8)
Dyspnoea exertional	11 (2,1)	2 (1,0)

Tabelle 20: Ergänzend dargestellte häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 529	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 205
Pulmonary embolism	10 (1,9)	2 (1,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	69 (13,0)	12 (5,9)
Rash	15 (2,8)	1 (0,5)
Vascular disorders	84 (15,9)	28 (13,7)
Hot flush	22 (4,2)	8 (3,9)
Hypertension	30 (5,7)	12 (5,9)
Hypotension	17 (3,2)	5 (2,4)

a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

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

c. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

d. Ab Version 3.0 des Studienprotokolls sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden.

ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Lutetium-177: <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtetraaxetan; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Ergänzend dargestellte häufige schwere UEs (CTCAE  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 529	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 205
<b>VISION</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE <math>\geq 3</math>)<sup>d</sup></b>	279 (52,7)	78 (38,0)
Blood and lymphatic system disorders	127 (24,0)	14 (6,8)
Anaemia	68 (12,9)	10 (4,9)
Leukopenia	13 (2,5)	1 (0,5)
Lymphopenia	41 (7,8)	1 (0,5)
Neutropenia	18 (3,4)	1 (0,5)
Thrombocytopenia	42 (7,9)	2 (1,0)
Cardiac disorders	11 (2,1)	3 (1,5)
Gastrointestinal disorders	31 (5,9)	6 (2,9)
General disorders and administration site conditions	50 (9,5)	10 (4,9)
Fatigue	31 (5,9)	3 (1,5)
Infections and infestations	56 (10,6)	9 (4,4)
Sepsis	10 (1,9)	3 (1,5)
Urinary tract infection	20 (3,8)	1 (0,5)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (3,2)	6 (2,9)
Investigations	15 (2,8)	3 (1,5)
Metabolism and nutrition disorders	33 (6,2)	9 (4,4)
Decreased appetite	10 (1,9)	1 (0,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	48 (9,1)	15 (7,3)
Back pain	17 (3,2)	7 (3,4)
Bone pain	13 (2,5)	5 (2,4)
Nervous system disorders	37 (7,0)	17 (8,3)
Spinal cord compression	7 (1,3)	11 (5,4)
Renal and urinary disorders	36 (6,8)	8 (3,9)
Acute kidney injury	16 (3,0)	5 (2,4)
Haematuria	13 (2,5)	1 (0,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (4,2)	8 (3,9)
Vascular disorders	29 (5,5)	6 (2,9)
Hypertension	17 (3,2)	3 (1,5)

Tabelle 21: Ergänzend dargestellte häufige schwere UEs (CTCAE  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 529	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 205
SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>		
<p>a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</p> <p>c. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>d. Ab Version 3.0 des Studienprotokolls sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Lutetium-177: <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Ergänzend dargestellte häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich:  
Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup>

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 529	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 205
<b>VISION</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>d</sup></b>	192 (36,3)	57 (27,8)
Blood and lymphatic system disorders	27 (5,1)	1 (0,5)
Anaemia	15 (2,8)	1 (0,5)
Gastrointestinal disorders	26 (4,9)	8 (3,9)
General disorders and administration site conditions	21 (4,0)	6 (2,9)
Infections and infestations	52 (9,8)	9 (4,4)
Sepsis	10 (1,9)	2 (1,0)
Urinary tract infection	13 (2,5)	1 (0,5)
Injury, poisoning and procedural complications	12 (2,3)	6 (2,9)
Metabolism and nutrition disorders	13 (2,5)	6 (2,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	24 (4,5)	5 (2,4)
Nervous system disorders	36 (6,8)	16 (7,8)
Spinal cord compression	6 (1,1)	10 (4,9)
Renal and urinary disorders	25 (4,7)	9 (4,4)
Haematuria	11 (2,1)	1 (0,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (3,4)	5 (2,4)
Vascular disorders	11 (2,1)	1 (0,5)
<p>a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</p> <p>c. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>d. Ab Version 3.0 des Studienprotokolls sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Lutetium-177: <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Ergänzend dargestellte Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 529	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 205
<b>SOC<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>c</sup></b>		
<b>VISION</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs<sup>d</sup></b>	85 (16,1)	16 (7,8)
Blood and lymphatic system disorders	40 (7,6)	0 (0)
Anaemia	16 (3,0)	0 (0)
Leukopenia	7 (1,3)	0 (0)
Lymphopenia	2 (0,4)	0 (0)
Neutropenia	4 (0,8)	0 (0)
Pancytopenia	3 (0,6)	0 (0)
Thrombocytopenia	15 (2,8)	0 (0)
Thrombotic thrombocytopenic purpura	2 (0,4)	0 (0)
Cardiac disorders	1 (0,2)	0 (0)
Myocardial infarction	1 (0,2)	0 (0)
Ventricular tachycardia	1 (0,2)	0 (0)
Ear and labyrinth disorders	1 (0,2)	0 (0)
Deafness	1 (0,2)	0 (0)
Vertigo	1 (0,2)	0 (0)
Endocrine disorders	2 (0,4)	0 (0)
Adrenal insufficiency	2 (0,4)	0 (0)
Eye disorders	2 (0,4)	0 (0)
Eye swelling	1 (0,2)	0 (0)
Vision blurred	1 (0,2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	6 (1,1)	1 (0,5)
Ascites	1 (0,2)	0 (0)
Diarrhoea	1 (0,2)	0 (0)
Dry mouth	1 (0,2)	0 (0)
Dyspepsia	1 (0,2)	0 (0)
Gastric haemorrhage	1 (0,2)	0 (0)
Nausea	0 (0)	1 (0,5)
Vomiting	1 (0,2)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	11 (2,1)	2 (1,0)
Asthenia	1 (0,2)	0 (0)
Disease progression	1 (0,2)	0 (0)
Fatigue	7 (1,3)	0 (0)

Tabelle 23: Ergänzend dargestellte Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 529	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 205
	General physical health deterioration	0 (0)
Oedema peripheral	2 (0,4)	0 (0)
Pain	1 (0,2)	1 (0,5)
Hepatobiliary disorders	3 (0,6)	1 (0,5)
Acute hepatic failure	1 (0,2)	0 (0)
Cholestasis	1 (0,2)	0 (0)
Hepatocellular injury	1 (0,2)	1 (0,5)
Infections and infestations	5 (0,9)	1 (0,5)
Pneumonia	2 (0,4)	1 (0,5)
Sepsis	1 (0,2)	0 (0)
Urinary tract infection	1 (0,2)	0 (0)
Wound infection	1 (0,2)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (0,6)	0 (0)
Fall	1 (0,2)	0 (0)
Subdural haematoma	2 (0,4)	0 (0)
Investigations	6 (1,1)	1 (0,5)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,2)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,2)	0 (0)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0,2)	0 (0)
Blood creatinine increased	1 (0,2)	1 (0,5)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0,2)	0 (0)
Weight decreased	2 (0,4)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	5 (0,9)	1 (0,5)
Decreased appetite	2 (0,4)	0 (0)
Failure to thrive	1 (0,2)	0 (0)
Hypocalcaemia	1 (0,2)	0 (0)
Hypophosphataemia	0 (0)	1 (0,5)
Tumour lysis syndrome	1 (0,2)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (0,9)	3 (1,5)
Arthralgia	1 (0,2)	0 (0)
Back pain	1 (0,2)	1 (0,5)
Bone pain	1 (0,2)	2 (1,0)
Neck pain	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 23: Ergänzend dargestellte Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> vs. ADT + patientenindividuelle Therapie<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 529	ADT + patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup> N = 205
	Osteonecrosis	1 (0,2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,2)	0 (0)
Metastases to central nervous system	1 (0,2)	0 (0)
Nervous system disorders	6 (1,1)	5 (2,4)
Cauda equina syndrome	0 (0)	1 (0,5)
Cerebral haemorrhage	1 (0,2)	0 (0)
Headache	2 (0,4)	0 (0)
Hypoglossal nerve paralysis	1 (0,2)	0 (0)
Ischaemic stroke	1 (0,2)	0 (0)
Spinal cord compression	1 (0,2)	3 (1,5)
Spinal cord disorder	0 (0)	1 (0,5)
Psychiatric disorders	1 (0,2)	0 (0)
Delirium	1 (0,2)	0 (0)
Renal and urinary disorders	2 (0,4)	1 (0,5)
Haematuria	2 (0,4)	0 (0)
Urinary retention	0 (0)	1 (0,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (0,6)	2 (1,0)
Dyspnoea	1 (0,2)	2 (1,0)
Haemoptysis	1 (0,2)	0 (0)
Oropharyngeal pain	1 (0,2)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,2)	0 (0)
Skin ulcer	1 (0,2)	0 (0)

a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
 b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung  
 c. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  
 d. Ab Version 3.0 des Studienprotokolls sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden.

ADT: Androgendeprivationstherapie; Lutetium-177: (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan;  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

### I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben

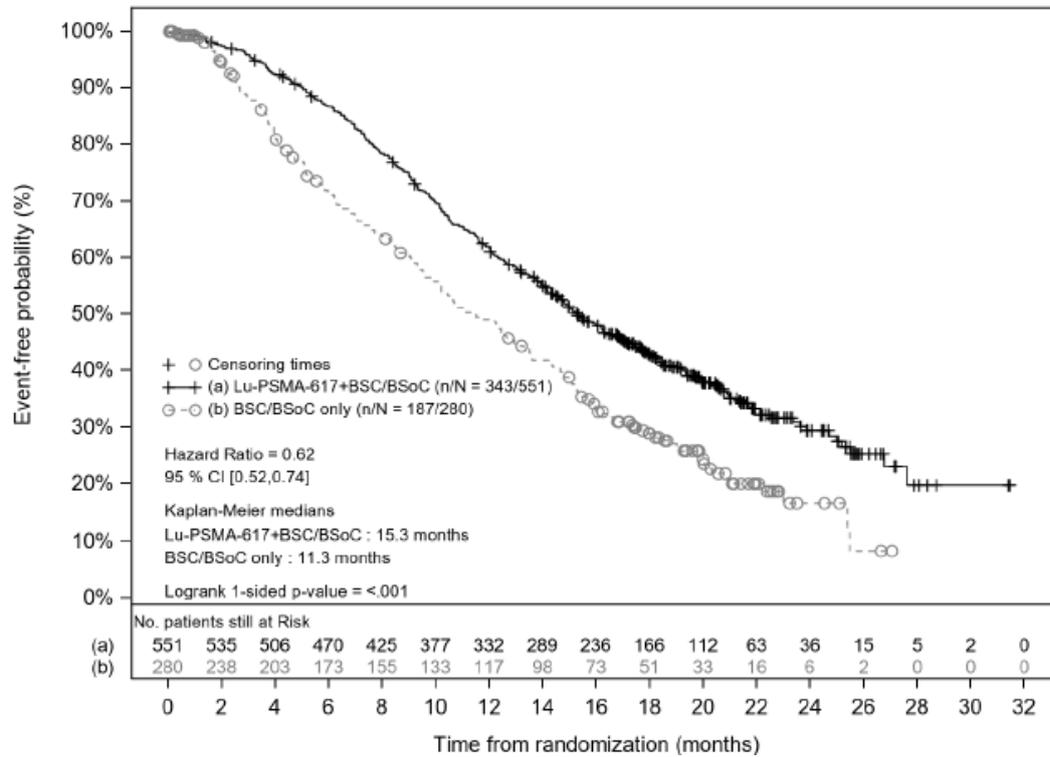


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

## 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 (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan sind folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu entnehmen:*

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

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

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

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

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

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

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

## **Teil II: Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung .....	II.14
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.22</b>
<b>II Anhang A Arzneimittelverordnungen aus Schritt 2a für GKV-Versicherte mit Therapiewechsel (untere Grenze).....</b>	<b>II.25</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Inhibitoren des AR-Signalwegs und Taxane .....	II.8
Tabelle 3: Arzneimittel, die laut pU auf eine spätere Therapielinie hinweisen.....	II.9
Tabelle 4: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.14
Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.19
Tabelle 6: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Abschätzung von Patienten mit einem Therapiewechsel.....	II.25

## II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
BSC	Best supportive Care
CT	Computertomografie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
Lutetium-177	<sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan
MBq	Megabecquerel
mCRPC	Metastatic castration-resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MRT	Magnetresonanztomografie
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PET	Positronenemissionstomografie
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TNM	Klassifikation von malignen Tumoren (Primärtumor, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

## **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.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan (Lutetium-177) in Kombination mit Androgendeprivations-therapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor(AR)-Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden [1].

Der G-BA weist darauf hin, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet unter einer taxanhaltigen Chemotherapie eine Therapie mit Docetaxel verstanden wird.

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 Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht für Patienten, die bereits eine Therapie mit anderen Wirkstoffklassen in den vorangegangenen Krankheitsstadien erhalten haben, ein Bedarf an lebensverlängernden Behandlungsoptionen, die zugleich die Lebensqualität dieser Patienten verbessern und erhalten. Hierbei besteht laut pU insbesondere Bedarf an zugelassenen, evidenzbasierten und standardisierten Behandlungsoptionen.

### **II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
Ausgangsbasis: männliche GKV-Versicherte im Jahr 2020			35 040 561
1	davon mit Prostatakarzinom im Jahr 2020	2,36	827 039
2	davon mit folgenden Verordnungen a. Inhibitoren des AR-Signalwegs und Taxan sowie anschließendem Therapiewechsel (untere Grenze) b. Inhibitoren des AR-Signalwegs und Taxan (obere Grenze)	0,23 <sup>a</sup> –0,34 <sup>a</sup>	1915–2786
3	davon mit PSMA-positivem Prostatakarzinom (GKV-Zielpopulation)	80,2–87	1536–2424
a. eigene Berechnung auf Basis der vom pU dargestellten (altersgruppenspezifischen) Ergebnisse AR: Androgenrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### Ausgangsbasis: männliche GKV-Versicherte im Jahr 2020

Die Ausgangsbasis der Herleitung des pU bildet die Anzahl der männlichen GKV-Versicherten aus dem Jahr 2020. Diese entnimmt er der KM6-Statistik für das Jahr 2020 (Stichtag 01.07.), die alters- und geschlechtsspezifische Angaben zu GKV-Versicherten enthält. Dabei bilden die bis unter 15-Jährigen die jüngste Altersgruppe, gefolgt von 5-Jahres-Altersgruppen bis hin zu 90-Jährigen und älteren Versicherten. Der pU zieht die Anzahl der männlichen Mitglieder und Familienangehörigen abzüglich der derjenigen mit Wohnsitz im Ausland heran, was insgesamt 35 040 561 männliche GKV-Versicherte ergibt.

### Datenbasis für die Herleitungsschritte 1 und 2

Die Grundlage der Schritte 1 und 2 bildet eine vom pU beauftragte Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Die Forschungsdatenbank umfasst bundesweite Daten von rund 60 gesetzlichen Krankenkassen mit circa 6,3 Millionen Versicherten. Herangezogen wurde eine nach Angaben des pU bezüglich Alter und Geschlecht für die deutsche Bevölkerung repräsentative Stichprobe von etwa 4 Millionen Versicherten.

Für die Analyse lagen Daten für den Zeitraum vom 01.01.2015 bis 31.12.2020 vor. In die Analyse eingeschlossen wurden männliche Versicherte, die eine durchgehende Versicherungszeit von mindestens 36 aufeinanderfolgenden Monaten hatten. Dabei bezeichnet der pU die ersten 24 Monate als Vorbeobachtungszeitraum und die anschließenden 12 Monate als Einschlusszeitraum.

Für die Hochrechnung auf die Patientenzahl in der GKV wurden für die nachfolgenden Schritte 1 und 2 jeweils altersgruppenspezifische Anteilswerte für männliche Versicherte ermittelt und diese auf die männlichen Versicherten in den entsprechenden Altersgruppen der GKV insgesamt gemäß der KM6-Statistik für das Jahr 2020 (Stichtag 01.07.) übertragen.

Für die Bestimmung der Patientenzahl verzichtet der pU zunächst auf eine Einschränkung auf erwachsene Patienten. Da sich für die jüngste Altersgruppe (Alter < 30 Jahre) in Schritt 2 Anteilswerte von 0 ergeben, gehen jedoch ausschließlich erwachsene Patienten in die GKV-Zielpopulation ein.

### **Schritt 1: GKV-Versicherte mit Prostatakarzinom im Jahr 2020**

Im Jahr 2020 wurden 1 921 349 männliche Versicherte mit einer durchgehenden Versicherungszeit von mindestens 36 Monaten erfasst. Von diesen Versicherten wurden diejenigen mit einer dokumentierten Diagnose des Prostatakarzinoms ermittelt. Dies erfolgte laut pU anhand des Diagnosecodes C61 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) (Bösartige Neubildung der Prostata). Folgende Bedingungen mussten laut pU dafür erfüllt sein:

- mindestens 1 Diagnose innerhalb von 12 Monaten ab Beginn des Einschlusszeitraums oder in den 24 Monaten davor, jeweils als
  - stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose) und / oder
  - ambulante Diagnose (gesicherte Diagnose).

Für das Jahr 2020 gibt der pU eine Anzahl von 51 721 männlichen Versicherten mit Diagnose eines Prostatakarzinoms in den InGef-Daten an. Hochgerechnet auf die männlichen GKV-Versicherten insgesamt im Jahr 2020 anhand von altersgruppenspezifischen Anteilswerten ergibt dies eine Patientenzahl von 827 039. Bezogen auf die männlichen GKV-Versicherten insgesamt im Jahr 2020 (N = 35 040 561) entspricht dies einem Anteilswert von rund 2,36 %.

### **Schritt 2: GKV-Versicherte mit Prostatakarzinom und Verordnungen**

Auf Basis der InGef-Datenbank zieht der pU Versicherte mit Prostatakarzinom gemäß den Aufgreifkriterien aus Schritt 1 heran, die zusätzlich innerhalb des Einschlusszeitraums eine Verordnung eines Inhibitors des AR-Signalwegs und eines Taxans aufweisen. Das Anwendungsgebiet von Lutetium-177 sieht eine Vortherapie der Patienten mit Inhibition des AR-Signalwegs und einem Taxan vor [1]. Die Reihenfolge eines solchen Verordnungspaares blieb laut pU unberücksichtigt. Sofern mehrere Verordnungspaare vorlagen, wurde laut pU das zeitlich zuerst beobachtete Verordnungspaar herangezogen. Die Verordnungen wurden anhand von Codes gemäß dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (ATC)<sup>1</sup> und OPS-Codes (Operationen- und Prozedurenschlüssel) ermittelt, die in Tabelle 2 aufgeführt sind.

---

<sup>1</sup> Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [2].

Tabelle 2: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Inhibitoren des AR-Signalwegs und Taxane

Wirkstoffgruppe <sup>a</sup>	Wirkstoff <sup>a</sup>	ATC-Code <sup>a</sup>	OPS-Code <sup>a</sup>
Inhibitor des AR-Signalwegs	Abirateron	L02BX03	6-006.2*
	Apalutamid	L02BB05	_ <sup>b</sup>
	Enzalutamid	L02BB04	6-007.6*
	Darolutamid	L02BB06	_ <sup>b</sup>
Taxan	Docetaxel	L01CD02	6-002.h*
	Cabazitaxel	L01CD04	6-006.1*

a. Angaben des pU  
 b. Laut pU war zu den betrachteten Zeitpunkten der Routinedatenanalyse noch kein OPS-Code verfügbar.  
 AR: Androgenrezeptor; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; OPS-Code: Operationen- und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Anwendungsgebiet von Lutetium-177 ist auf Patienten im metastasierten Stadium begrenzt. Laut pU erfolgt die Umsetzung dieses Kriteriums in der Herleitung indirekt über die in Tabelle 2 dargestellten Arzneimittelverordnungen. Die herangezogenen Taxane sind gemäß den entsprechenden Fachinformationen im Rahmen der Therapie des Prostatakarzinoms ausschließlich für das metastasierte Stadium zugelassen [3,4].

**Schritt 2a: GKV-Versicherte mit Verordnung eines Inhibitors des AR-Signalwegs und eines Taxans sowie anschließendem Therapiewechsel (untere Grenze)**

Für den Wert der unteren Grenze (Schritt 2a) wurden laut pU von denjenigen Patienten mit der Verordnung eines Inhibitors des AR-Signalwegs und eines Taxans diejenigen Patienten herangezogen, die einen weiteren Therapiewechsel nach der Therapie mit einem Inhibitor des AR-Signalwegs und einem Taxan aufwiesen. Bei diesen Patienten kann laut pU davon ausgegangen werden, dass es zu einer Progression der Erkrankung gekommen ist. Das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels ist eingeschränkt auf Patienten, bei denen es nach einer Vortherapie mit Inhibition des AR-Signalwegs und einem Taxan zu einer Progression der Erkrankung kommt [1]. Die laut pU für den Therapiewechsel berücksichtigten Wirkstoffe samt ATC- und OPS-Code sind in II Anhang A aufgeführt. Damit laut pU möglichst alle Therapiewechsel erfasst werden, wurden auch Wirkstoffe ohne Leitlinienempfehlung herangezogen [5,6].

Anhand der beschriebenen Aufgreifkriterien ermittelt der pU Anteilswerte auf Basis der InGef-Daten jeweils für die Jahre 2017 bis 2020. Sie werden vom pU über alle Altersgruppen hinweg bzw. altersunspezifisch dargestellt. Für die Hochrechnung gibt der pU an, den Mittelwert der aus der InGef-Datenbank gewonnenen Anteilswerte für die Jahre 2017 bis 2019 zu bilden, da die Beobachtungszeit für einen Therapiewechsel im Jahr 2020 ggf. zu kurz war um die betrachteten Arzneimittelverordnungen adäquat zu erfassen. Der pU gibt an, den Mittelwert mit der Anzahl der männlichen Versicherten gemäß KM6-Statistik des Jahres 2020 zu

multiplizieren und weist als Ergebnis dieser Hochrechnung eine Anzahl von 1915 Patienten für Schritt 2a aus. Dividiert durch die Anzahl der männlichen GKV-Versicherten mit Prostatakarzinom insgesamt im Jahr 2020 (N = 827 039) entspricht dies einem Anteilswert von rund 0,23 %.

### **Schritt 2b: GKV-Versicherte mit Verordnung von einem Inhibitor des AR-Signalwegs und eines Taxans (obere Grenze)**

Der pU zieht Patienten mit Prostatakarzinom und der Verordnung eines Inhibitors des AR-Signalwegs und eines Taxans (Schritt 2) heran. Hiervon schließt der pU diejenigen Patienten aus, die innerhalb des Einschlusszeitraumes eine Verordnung eines Arzneimittels aufwiesen, das auf eine spätere Therapielinie hinweist. Die hierbei laut pU herangezogenen Wirkstoffe samt ATC- und OPS-Code sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Arzneimittel, die laut pU auf eine spätere Therapielinie hinweisen

Wirkstoff <sup>a</sup>	ATC-Code <sup>a</sup>	OPS-Code <sup>a</sup>
Olaparib	L01XK01	6-009.0
Lutetium-177-PSMA <sup>b</sup>	— <sup>c</sup>	8-530.d0
Radium-223	V10XX03	8-530.dx

a. Angaben des pU  
b. Laut pU zulassungsfreie patientenindividuelle Eigenherstellung von Lutetium-177-PSMA nach § 13 Abs. 2b AMG als individueller Heilversuch, eingeschränkt auf Patienten mit einem mCRPC für die keine Therapieoptionen mehr vorhanden sind.  
c. Laut pU war zu den betrachteten Zeitpunkten der Routinedatenanalyse noch kein ATC-Code verfügbar.

AMG: Arzneimittelgesetz; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; OPS-Code: Operationen- und Prozedurenschlüssel; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Anhand der beschriebenen Aufgreifkriterien ermittelt der pU altersgruppenspezifische Anteilswerte auf Basis der InGef-Daten jeweils für die Jahre 2017 bis 2020 und bildet für die jeweiligen Altersgruppen einen Mittelwert über die Anteilswerte der Jahre 2017 bis 2020. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten im Jahr 2020 ergibt sich in der Summe für die obere Grenze von Schritt 2 eine Patientenzahl von 2786. Bezogen auf alle männlichen GKV-Versicherten mit Prostatakarzinom im Jahr 2020 (N = 827 039) entspricht dies einem Anteilswert von rund 0,34 %.

### **Schritt 3: GKV-Versicherte mit PSMA-positivem Prostatakarzinom (GKV-Zielpopulation)**

Der pU schätzt anhand von 2 Publikationen eine Spanne zum Anteil der Patienten mit einem PSMA-positivem Prostatakarzinom unter Patienten mit mCRPC und Vorbehandlung mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie.

Den Anteilswert der unteren Grenze entnimmt der pU einer Publikation von Bostwick et al. [7]. In der retrospektiven Studie wurden Gewebeprobe von 184 Patienten aus 1 Klinik in den USA immunohistochemisch untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden unbehandelte Patienten mit einem Prostatakarzinom des Stadiums T2N0M0 gemäß der Klassifikation von malignen Tumoren (Primärtumor, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung) (TNM), bei denen zwischen den Jahren 1987 und 1991 eine Lymphadenektomie und Prostatektomie durchgeführt wurde. Untersucht wurden u. a. Adenokarzinomproben der entnommenen Prostata. Um zu bestimmen, inwiefern ein Prostatakarzinom PSMA-positiv ist, wurde der Grad beobachtbarer Färbungen innerhalb der Gewebeprobe nach deren Bearbeitung mit entsprechenden Substanzen herangezogen. Der Färbungsgrad wurde auf einer Skala von 0 (keine Färbung) bis 3 (starke Färbung) gemessen. Eine Gewebeprobe galt als PSMA-positiv bei einem Färbungsgrad > 1 (2: eindeutige moderate Färbung). Im Durchschnitt wurde bei 80,2 % der Zellen eine Färbung festgestellt.

Den Anteilswert der oberen Grenze ermittelt der pU anhand von Angaben aus einer Publikation von Hupe et al. [8]. In der Beobachtungsstudie wurden präoperative Nadelbiopsien von 246 Patienten, die aufgrund ihrer Prostatakarzinomkrankung in Deutschland zwischen den Jahren 2002 und 2014 stationär operiert wurden, untersucht. Die Biopsien wurden immunohistochemisch untersucht auf ihre PSMA-Expression. Diese wurde auf einer Skala von 0 (keine Expression) bis 3 (hohe Expression) unterteilt. Eine Gewebeprobe galt als PSMA-positiv bei einer Expression  $\geq 1$  (geringe Expression). Der pU entnimmt der Publikation Anteilswerte der Expressionsstufen 1 bis 3 (jeweils 41,9 %, 33,7 % und 11,4 %) und bildet daraus die Summe (87 %).

Die aus den 2 Publikationen gewonnenen Anteilswerte multipliziert der pU jeweils mit den Patientenzahlen aus Schritt 2 und weist als Ergebnis eine Spanne von 1536 bis 2424 Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU ermittelten Patientenzahlen sind insgesamt unsicher. Die maßgeblichen Gründe für die Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Für die Bewertung des Vorgehens des pU auf Basis der Routinedatenanalyse (Schritte 1 und 2) konnten ausschließlich Angaben des pU aus Modul 3 herangezogen werden. Eine Primärquelle lag nicht vor. Für eine transparente Darstellung von Routinedatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [9].

## **Zu Schritt 2: GKV-Versicherte mit Prostatakarzinom und Verordnungen**

Die Beschreibung des pU zu den Aufgreifzeiträumen bezieht sich auf den gesamten Zeitraum, für den die InGef-Forschungsdaten für die Auswertung zur Verfügung standen (2015 bis 2020). Unklar bleibt dabei jedoch, ob die aufgegriffenen Verordnungen für das Jahr 2020 und dem zugrunde liegenden 3-jährigen Beobachtungszeitraum (2 Jahre Vorbeobachtungszeitraum und 1 Jahr Einschlusszeitraum) auf individuellen Beobachtungszeiträumen oder auf einem für alle Patienten geltenden festen Beobachtungszeitraum basieren.

Des Weiteren ist unklar, warum der Verordnungszeitraum auf 12 Monate begrenzt wurde und, ob das Vorliegen eines Therapiewechsels ebenfalls auf diesen Zeitraum beschränkt war. Es lässt sich nicht ausschließen, dass dieses Vorgehen zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen geführt hat.

Es ist anzumerken, dass der pU als aufzugreifendes Taxan neben Docetaxel auch Cabazitaxel heranzieht (siehe Tabelle 2). Der G-BA weist jedoch darauf hin, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet unter einer Vortherapie mittels taxanbasierter Chemotherapie eine Therapie mit Docetaxel verstanden wird.

### **Zu Schritt 2a: GKV-Versicherte mit Prostatakarzinom und Verordnung eines Inhibitors des AR-Signalwegs und eines Taxans sowie anschließendem Therapiewechsel (untere Grenze)**

Gemäß Anwendungsgebiet von Lutetium-177 handelt es sich u. a. um Patienten, deren mCRPC nach einer Vortherapie mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie progredient ist [1]. Um dies zu berücksichtigen, zieht der pU in Schritt 2a nur diejenigen Patienten heran, die nach der Verordnung von AR-Signalweginhibitoren und einer taxanbasierten Chemotherapie eine weitere Therapie erhielten. Dabei wurde für Schritt 2a das Verordnungsgeschehen jeweils der Jahre 2017 bis 2019 zugrunde gelegt. Wie vom pU angemerkt bleiben durch dieses Vorgehen an dieser Stelle Patienten unberücksichtigt, deren Erkrankung nach einer entsprechenden Vortherapie progredient ist, denen aber keine weitere Arzneimitteltherapie angeboten werden konnte.

Die vom pU herangezogenen Wirkstoffe für Folgetherapien umfassen hauptsächlich zytostatische Substanzen. Es fehlen Patienten, die mit anderen unterstützenden Substanzen behandelt wurden.

Des Weiteren lässt sich die Hochrechnung auf die männlichen GKV-Versicherten im Jahr 2020 nicht nachvollziehen. Anhand der Angaben des pU ergibt sich eine geringfügig höhere Patientenzahl.

### **Zu Schritt 2b: GKV-Versicherte mit Prostatakarzinom und Verordnung eines Inhibitors des AR-Signalwegs und eines Taxans (obere Grenze)**

Der pU gibt an, dass Patienten mit einer Verordnung von Olaparib, Lutetium-177-PSMA oder Radium-223 (siehe Tabelle 3) ausgeschlossen wurden, weil sie auf eine spätere Therapielinie hinweisen. Diese weitere Einschränkung der Zielpopulation des pU ist nicht nachvollziehbar. Es ist zudem unklar, ob diese Ausschlussverordnungen auch in Schritt 2a zu einem Ausschluss der entsprechenden Patienten geführt haben und diese in der Zielpopulation fehlen. Das Flussdiagramm des pU zur Auswahl der in der Routinedatenanalyse betrachteten Populationen (Modul 3A, Abbildung 6) lässt sich so interpretieren, dass diese Patienten auch in der unteren Grenze der Zielpopulation fehlen, obwohl der pU für die untere Grenze zumindest Verordnungen von Olaparib und Lutetium-177-PSMA als Indikatoren für einen Therapiewechsel betrachtet (siehe II Anhang A).

### **Zu Schritt 3: GKV-Versicherte mit PSMA-positivem Prostatakarzinom (GKV-Zielpopulation)**

Die vom pU herangezogenen Publikationen [7,8] und darauf basierende Anteilswerte (80,2 % und 87,0 %) beziehen sich größtenteils auf Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom. Es ist unklar, inwieweit die vom pU herangezogenen Anteilswerte auf Patienten mit mCRPC und Vorbehandlung mittels AR-Signalweginhibition und taxanbasierter Chemotherapie übertragbar sind.

Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass die Publikationen von Bostwick et al. mit einem Erhebungszeitraum von 1987 bis 1991 und Hupe et al. nicht das heutige Versorgungsgeschehen und diagnostische Methoden darstellen [7,8]. So erfolgte in beiden zugrunde liegenden Studien der PSMA-Nachweis anhand immunohistochemischer Verfahren. Der pU nennt 2 weitere Studien, in denen der PSMA-Status von Patienten mit Prostatakarzinom erhoben wurde: Hope et al. (2017) [10] und Pomykala et al. (2020) [11]. Diese untersuchen die PSMA-Positivität mittels PSMA-Bildgebung (68Ga-PSMA-11 Positronenemissionstomografie [PET]/Computertomografie [CT] bzw. PET/Magnetresonanztomografie [MRT]), wie in der Fachinformation von Lutetium-177 gefordert [1]. Dabei liegen die hier berichteten Anteilswerte für Patienten mit PSMA-positivem Prostatakarzinom mit 82 % [10] und 83 % [11] innerhalb der vom pU angesetzten Spanne. Aber auch die von Hope et al. und Pomykala et al. ermittelten Anteilswerte basieren größtenteils auf Patientenpopulationen mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom, sodass die Übertragbarkeit dieser Anteilswerte auf die vorliegende Zielpopulation ebenfalls unsicher ist.

### **Weitere Aspekte**

Der pU grenzt die Patienten der GKV-Zielpopulation nicht explizit auf diejenigen mit einem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ein. Da die vom pU betrachteten Wirkstoffe in Schritt 2 (siehe Tabelle 2) z. T. auch für Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom

zugelassen sind (z. B. Abirateron [12]), lässt sich nicht ausschließen, dass auch Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom aufgegriffen wurden.

### **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 zum einen in die Teilpopulation der Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best supportive Care (BSC) die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, unterteilt. Zum anderen umfasst eine weitere Teilpopulation Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. 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 2017/2018 [13] 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 laut pU in den letzten Jahren konstant geblieben [14].

## II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 4: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Lutetium-177	erwachsene Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie <sup>b</sup> behandelt wurden	1536–2424	Die Angaben des pU sind insgesamt unsicher. Maßgeblich ist hierfür insbesondere <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine nicht vollständig nachvollziehbare Darstellung der spezifischen Aufgreifzeiträume von Arzneimittelverordnungen für die Schätzung der Patientenzahlen im Jahr 2020 (Schritt 2),</li> <li>▪ eine nicht nachvollziehbare Hochrechnung von Anteilswerten auf die männlichen GKV-Versicherten (Schritt 2a) und</li> <li>▪ die unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte zu Patienten, deren Prostatakarzinom PSMA-positiv ist.</li> </ul>
	Patienten, 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, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt	k. A.	
<p>a. Angabe des pU                      b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird unter einer taxanhaltigen Chemotherapie eine Therapie mit Docetaxel verstanden.</p> <p>AR: Androgenrezeptor; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; Lutetium-177: (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; 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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von:

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,
- Olaparib (nur für Patienten mit einer Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen[BRCA]1/2-Mutation),
- BSC

Das zu bewertende Arzneimittel Lutetium-177 wird angewendet in Kombination mit einer ADT mit oder ohne Inhibition des AR-Signalwegs. Für die Inhibition des AR-Signalwegs macht der pU Angaben zu den Kosten der Wirkstoffe Enzalutamid sowie Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird gemäß G-BA 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. 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 [5]. 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 [3]. Daher werden die Angaben des pU zu dieser Wirkstoffkombination in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Der pU setzt für Cabazitaxel jedoch keine Kosten für die medikamentösen ADT an. Gemäß der Festlegung der zVT des G-BA wird zwischen Cabazitaxel und den übrigen Wirkstoffen der zVT hinsichtlich der Fortführung einer medikamentösen ADT nicht differenziert.

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 folgenden Abschnitten.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

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 [1]. 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 [3,12,15-21] 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 ermittelt den Verbrauch von Lutetium-177 auf Basis von 1 bis 6 Gaben. Es lässt sich jedoch keine regelhafte Anzahl von 1 Gabe als untere Grenze aus der Fachinformation ableiten (siehe Abschnitt II 2.1) [1].

Die Angaben des pU zum Verbrauch der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [3,12,15-21].

Der Verbrauch von Cabazitaxel richtet sich nach der Körperoberfläche [3]. 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].

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Lutetium-177 ist zum zuletzt geprüften Stand vom 01.04.2023 nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Der pU gibt an, den Preis der Klinikpackung heranzuziehen. Er setzt pro Einzeldosis-Durchstechflasche Kosten in Höhe von 26 180,00 € (Herstellerabgabepreis in Höhe von 22 000,00 € zzgl. 19 % Mehrwertsteuer) an.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2022 wieder. Für Prednison und Prednisolon setzt der pU einen geringfügig abweichenden Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages an.

## II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU stellt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dar. Dies ist für die Wirkstoffe der medikamentösen ADT, Prednison, Prednisolon und Enzalutamid nachvollziehbar [15,17-21,23,24].

Für Lutetium-177 gibt der pU an, dass die Identifikation von Patienten für die Behandlung mit Lutetium-177 gemäß Fachinformation mittels PSMA-Bildgebung erfolgen sollte. Laut pU kann dies mit einer PSMA-PET/CT erfolgen. Hierfür entstehen Kosten, die der pU nicht veranschlagt. Des Weiteren fallen Kosten im Rahmen der stationären Behandlung an, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt.

Für Abirateron können geringfügige Kosten, z. B. für die Bestimmung der Serum-Transaminasen [12], veranschlagt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Für Olaparib entstehen Kosten für die Testung auf eine BRCA1/2-Mutation [16], die der pU nicht veranschlagt.

Für Cabazitaxel können gemäß Fachinformation [3] außerdem Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) veranschlagt werden.

Der pU setzt für Cabazitaxel Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Angabe ist plausibel.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 5 in Abschnitt II 2.6.

### Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Lutetium-177 in Kombination mit einer ADT Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 27 464,08 € (ohne Hemmung des AR-Signalwegs und bei 1 Gabe von Lutetium-177) bis 200 915,50 € (mit Hemmung des AR-Signalwegs und bei 6 Gaben von Lutetium-177), die ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind unter der Annahme des vom pU angesetzten Herstellerabgabepreises für Lutetium-177 plausibel. Zur Angabe der unteren Grenze der Arzneimittelkosten ist anzumerken, dass sich aus der Fachinformation von Lutetium-177 keine regelhafte 1-malige Gabe ableiten lässt [1] (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 zweckmäßigen Vergleichstherapien 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 in der Größenordnung plausibel. Es können geringfügige 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 in der Größenordnung 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 korrekt gemäß Hilfstaxe.

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

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 5: 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 Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Lutetium-177	erwachsene Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	26 180,00– 157 080,00	0	0	27 464,08– 200 915,50	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind unter der Annahme des vom pU angesetzten Herstellerabgabepreises für Lutetium-177 plausibel. Zur Angabe der unteren Grenze der Arzneimittelkosten ist anzumerken, dass der zugrunde liegende Verbrauch auf nur 1 Gabe von Lutetium-177 basiert. Aus der Fachinformation von Lutetium-177 lässt sich jedoch keine regelhafte 1-malige Gabe ableiten [1] (siehe auch Abschnitte II 2.1 und II 2.2). Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
+/- AR-Hemmung <sup>b</sup>		+ 0–41 603,74 <sup>d</sup>	0	0		
+ ADT <sup>c</sup>		+ 1284,08 <sup>e</sup> –2231,76 <sup>f</sup>	0	0		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von</b>						
Abirateron	siehe oben	11 777,25	0	0	13 116,55– 14 075,95	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel aufgrund geringfügig abweichender Herstellerrabatte auf Basis des Festbetrages für Prednison und Prednisolon. Es können geringfügige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
+ Prednison oder Prednisolon		+ 55,22–66,94				
+ ADT <sup>c</sup>	+ 1284,08 <sup>e</sup> –2231,76 <sup>f</sup>	0	0			
Enzalutamid	siehe oben	41 603,74	0	0	42 887,82– 43 835,50	Die Angaben des pU sind plausibel.
+ ADT <sup>c</sup>		+ 1284,08 <sup>e</sup> –2231,76 <sup>f</sup>	0	0		

Tabelle 5: 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 Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon + ADT <sup>c</sup>	siehe oben	19 024,99 + 55,22–66,94 –	0 0 –	1 409,40 0 –	20 489,61– 20 501,33	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel aufgrund geringfügig abweichender Herstellerrabatte auf Basis des Festbetrages für Prednison und Prednisolon. 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 berücksichtigt der pU die Kosten für die parenterale Zubereitung von Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe.
Olaparib + ADT <sup>c</sup>	siehe oben <sup>e</sup>	60 808,09 + 1284,08 <sup>e</sup> –2231,76 <sup>f</sup>	0 0	0 0	62 092,17– 63 039,85	Die Angaben des pU 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.
<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. 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. Die obere Grenze der AR-Hemmung ist die Kostenangabe zu Enzalutamid.  e. Die untere Grenze der ADT ist die Kostenangabe zu Leuprorelin.  f. Die obere Grenze der ADT ist die Kostenangabe zu Degarelix.  g. nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; AR: Androgenrezeptor; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Lutetium-177: <sup>(177)</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan; 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 Lutetium-177.

Er erläutert, dass Lutetium-177 laut Fachinformation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteil kontraindiziert ist [1].

Zu Therapieabbrüchen zieht der pU Angaben aus der Zulassungsstudie VISION heran. Demnach brachen im Lutetium-177 + BSC/Best Standard of Care-Arm 3 % der Patienten beide Komponenten und bis 16,8 % der Patienten mindestens eine der beiden Komponenten der Studientherapie ab.

Zu Patientenpräferenzen liegen laut pU keine Daten vor.

Laut pU wird Lutetium-177 ausschließlich stationär eingesetzt.

### II 3 Literatur

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

1. Novartis Radiopharmaceuticals. Fachinformation Pluvicto. Stand: Dezember 2022 [unveröffentlicht]. 2022.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 28.01.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/atc-klassifikation/>.
3. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2022) [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Sanofi Aventis. Fachinformation TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml. Stand: Dezember 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Version 6.2 – Oktober 2021. AWMF-Registernummer: 043/022OL [online]. 2021. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf).
6. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN et al. Guidelines on Prostate Cancer [online]. 2022. URL: [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP\\_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022.pdf).
7. 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://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980601\)82:11<2256::aid-cncr22>3.0.co;2-s](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-cncr22>3.0.co;2-s).
8. 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://dx.doi.org/10.3389/fonc.2018.00623>.
9. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.

10. 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://dx.doi.org/10.2967/jnumed.117.192476>.
11. 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://dx.doi.org/10.2967/jnumed.119.230318>.
12. Janssen-Cilag International. Fachinformation ZYTIGA 500 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.10.2022]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).
14. 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, Jahre 2010 - 2019 [online]. 2022 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
15. Astellas Pharma Europe. Fachinformation Xtand 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. AstraZeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten. Stand: September 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Ferring Arzneimittel. Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: März 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Apogepha Arzneimittel. Fachinformation Profact Depot 9,45 mg. Stand: März 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 10,8 mg. Stand: März 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. ratiopharm. Fachinformation Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat. Stand: Mai 2022, Version 4 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Ipsen Pharma. Fachinformation Pamorelin LA 22,5 mg. Stand: November 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.

22. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
23. Merck Healthcare Germany. Fachinformation Decortin Tabletten. Stand: Februar 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Dermapharm. Fachinformation Dermosolon Tabletten. Stand: April 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## II Anhang A Arzneimittelverordnungen aus Schritt 2a für GKV-Versicherte mit Therapiewechsel (untere Grenze)

Tabelle 6: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Abschätzung von Patienten mit einem Therapiewechsel (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoff <sup>a</sup>	ATC-Code <sup>a</sup>	OPS-Code <sup>a</sup>
Abirateron	L02BX03	6-006.2*
Apalutamid	L02BB05	_b
Enzalutamid	L02BB04	6-007.6*
Darolutamid	L02BB06	_b
Docetaxel	L01CD02	6-002.h*
Cabazitaxel	L01CD04	6-006.1*
Olaparib	L01XK01	6-009.0
Buserelin	L02AE01	_b
Leuprorelin	L02AE02	_b
Goserelin	L02AE03	_b
Triptorelin	L02AE04	_b
Histrelin	L02AE05	_b
Flutamid	L02BB01	_b
Bicalutamid	L02BB03	_b
Degarelix	L02BX02	_b
Lutetium-177-PSMA	_b	8-530.d0
Chlorambucil	L01AA02	_b
Melphalan	L01AA03	_b
Chlormethin	L01AA05	_b
Ifosfamid	L01AA06	_b
Trofosfamid	L01AA07	_b
Bendamustin	L01AA09	_b
Busulfan	L01AB01	_b
Treosulfan	L01AB02	_b
Thiotepa	L01AC01	_b
Carmustin	L01AD01	_b
Lomustin	L01AD02	_b
Streptozocin	L01AD04	_b
Nimustin	L01AD06	_b
Temozolomid	L01AX03	_b
Temozolomid	L01AX03	_b
Dacarbazin	L01AX04	_b
Methotrexat	L01BA01	_b
Pemetrexed	L01BA04	_b

Tabelle 6: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Abschätzung von Patienten mit einem Therapiewechsel (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff <sup>a</sup>	ATC-Code <sup>a</sup>	OPS-Code <sup>a</sup>
Mercaptopurin	L01BB02	_b
Tioguanin	L01BB03	_b
Cladribin	L01BB04	_b
Fludarabin	L01BB05	_b
Clofarabin	L01BB06	_b
Nelarabin	L01BB07	_b
Cytarabin	L01BC01	_b
Fluorouracil	L01BC02	_b
Tegafur	L01BC03	_b
Gemcitabin	L01BC05	6-001.1*
Capecitabin	L01BC06	_b
Azacitidin	L01BC07	6-005.0*
Decitabin	L01BC08	6-004.4*
Trifluridin und Tipiracil	L01BC59	6-009.n*
Tegafur und Uracil	L01BC63	_b
Tegafur, Gimeracil und Oteracil	L01BC73	_b
Vinblastin	L01CA01	_b
Vincristin	L01CA02	_b
Vindesin	L01CA03	_b
Vinorelbin	L01CA04	_b
Vinflunin	L01CA05	6-005.b*
Etoposid	L01CB01	_b
Teniposid	L01CB02	_b
Paclitaxel	L01CD01	6-005.d*
Paclitaxel	L01CD01	6-001.f*
Docetaxel	L01CD02	6-002.h*
Cabazitaxel	L01CD04	6-006.1*
Mistelkraut	L01CH01	_b
Mistelkraut	L01CP01	_b
Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen	L01CP50	_b
Trabectedin	L01CX01	6-004.a*
Dactinomycin	L01DA01	_b
Doxorubicin	L01DB01	6-002.8*
Doxorubicin	L01DB01	6-001.b*
Daunorubicin	L01DB02	_b
Epirubicin	L01DB03	_b
Idarubicin	L01DB06	6-008.f*

Tabelle 6: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Abschätzung von Patienten mit einem Therapiewechsel (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff <sup>a</sup>	ATC-Code <sup>a</sup>	OPS-Code <sup>a</sup>
Mitoxantron	L01DB07	_b
Pixantron	L01DB11	6-006.e*
Bleomycin	L01DC01	_b
Mitomycin	L01DC03	_b
Avapritinib	L01EX18	_b
Cisplatin	L01XA01	_b
Carboplatin	L01XA02	_b
Oxaliplatin	L01XA03	_b
Procarbazin	L01XB01	_b
Rituximab	L01XC02	6-001.j*
Rituximab	L01XC02	6-001.h*
Trastuzumab	L01XC03	6-001.m*
Trastuzumab	L01XC03	6-001.k*
Alemtuzumab	L01XC04	6-001.o*
Gemtuzumabozogamicin	L01XC05	6-00b.a*
Cetuximab	L01XC06	6-001.a*
Bevacizumab	L01XC07	6-002.9*
Panitumumab	L01XC08	6-004.7*
Catumaxomab	L01XC09	_b
Ofatumumab	L01XC10	6-006.4*
Ipilimumab	L01XC11	6-006.j*
Brentuximabvedotin	L01XC12	6-006.b*
Pertuzumab	L01XC13	6-007.9*
Trastuzumabemtansin	L01XC14	6-007.d*
Obinutuzumab	L01XC15	6-007.j*
Dinutuximab beta	L01XC16	6-009.b*
Nivolumab	L01XC17	6-008.m*
Pembrolizumab	L01XC18	6-009.3*
Blinatumomab	L01XC19	6-008.7*
Ramucirumab	L01XC21	6-007.m*
Necitumumab	L01XC22	6-009.g*
Elotuzumab	L01XC23	6-009.d*
Daratumumab	L01XC24	6-009.a*
Mogamulizumab	L01XC25	_b
Inotuzumabozogamicin	L01XC26	6-00a.8*
Olaratumab	L01XC27	6-009.h*
Durvalumab	L01XC28	6-00b.7*

Tabelle 6: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Abschätzung von Patienten mit einem Therapiewechsel (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff <sup>a</sup>	ATC-Code <sup>a</sup>	OPS-Code <sup>a</sup>
Avelumab	L01XC31	6-00a.2*
Atezolizumab	L01XC32	6-00a.1*
Cemiplimab	L01XC33	– <sub>b</sub>
Polatumabvedotin	L01XC37	– <sub>b</sub>
Belantamab mafodotin	L01XC39	– <sub>b</sub>
Porfimer natrium	L01XD01	– <sub>b</sub>
Methylaminolevulinat	L01XD03	– <sub>b</sub>
Aminolevulinsäure	L01XD04	– <sub>b</sub>
Temoporfin	L01XD05	– <sub>b</sub>
Methoxsalen	L01XD10	– <sub>b</sub>
Imatinib	L01XE01	6-001.g*
Gefitinib	L01XE02	– <sub>b</sub>
Erlotinib	L01XE03	– <sub>b</sub>
Sunitinib	L01XE04	6-003.a*
Sorafenib	L01XE05	6-003.b*
Dasatinib	L01XE06	6-004.3*
Lapatinib	L01XE07	– <sub>b</sub>
Nilotinib	L01XE08	6-004.6*
Temsirolimus	L01XE09	– <sub>b</sub>
Everolimus	L01XE10	6-005.8*
Pazopanib	L01XE11	6-005.a*
Vandetanib	L01XE12	6-009.8*
Afatinib	L01XE13	– <sub>b</sub>
Bosutinib	L01XE14	6-007.4*
Vemurafenib	L01XE15	6-006.f*
Crizotinib	L01XE16	6-006.c*
Axitinib	L01XE17	6-006.g*
Ruxolitinib	L01XE18	6-009.4*
Regorafenib	L01XE21	6-007.c*
Dabrafenib	L01XE23	6-007.5*
Ponatinib	L01XE24	6-007.b*
Trametinib	L01XE25	6-009.7*
Cabozantinib	L01XE26	6-008.8*
Ibrutinib	L01XE27	6-007.e*
Ceritinib	L01XE28	6-008.a*
Lenvatinib	L01XE29	6-008.j*
Nintedanib	L01XE31	– <sub>b</sub>

Tabelle 6: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Abschätzung von Patienten mit einem Therapiewechsel (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff <sup>a</sup>	ATC-Code <sup>a</sup>	OPS-Code <sup>a</sup>
Palbociclib	L01XE33	6-009.j*
Tivozanib	L01XE34	6-00a.j*
Osimertinib	L01XE35	6-00b.f*
Alectinib	L01XE36	6-00a.0*
Cobimetinib	L01XE38	6-008.c*
Midostaurin	L01XE39	6-00a.b*
Rucaparib	L01XK03	_b
Binimetinib	L01XE41	6-00b.2*
Ribociclib	L01XE42	6-00a.f*
Brigatinib	L01XE43	6-00b.3*
Lorlatinib	L01XE44	_b
Neratinib	L01XE45	_b
Encorafenib	L01XE46	6-00b.9*
Dacomitinib	L01XE47	_b
Abemaciclib	L01XE50	6-00b.0*
Acalabrutinib	L01XE51	_b
Larotrectinib	L01XE53	_b
Gilteritinib	L01XE54	_b
Entrectinib	L01XE56	_b
Amsacrin	L01XX01	_b
Asparaginase	L01XX02	6-003.r*
Asparaginase	L01XX02	6-003.p*
Asparaginase	L01XX02	6-003.n*
Hydroxycarbamid	L01XX05	_b
Pentostatin	L01XX08	_b
Miltefosin	L01XX09	_b
Estramustin	L01XX11	_b
Tretinoin	L01XX14	_b
Topotecan	L01XX17	6-002.4*
Irinotecan	L01XX19	6-001.3*
Irinotecan	L01XX19	6-009.e*
Mitotan	L01XX23	_b
Pegaspargase	L01XX24	_b
Bexaroten	L01XX25	_b
Arsentrioxid	L01XX27	6-005.5*
Bortezomib	L01XX32	6-001.9*
Celecoxib	L01XX33	_b

Tabelle 6: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Abschätzung von Patienten mit einem Therapiewechsel (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff <sup>a</sup>	ATC-Code <sup>a</sup>	OPS-Code <sup>a</sup>
Anagrelid	L01XX35	– <sup>b</sup>
Eribulin	L01XX41	6-006.5*
Panobinostat	L01XX42	6-009.2*
Vismodegib	L01XX43	– <sup>b</sup>
Aflibercept	L01XX44	6-007.3*
Carfilzomib	L01XX45	6-008.9*
Idelalisib	L01XX47	6-007.f*
Sonidegib	L01XX48	– <sup>b</sup>
Ixazomib	L01XX50	6-00a.9*
Talimogen-Laherparepvec	L01XX51	6-00b.j*
Venetoclax	L01XX52	6-00a.k*
Niraparib	L01XX54	6-00a.c*
Talazoparib	L01XX60	– <sup>b</sup>
Glasdegib	L01XX63	– <sup>b</sup>
Alpelisib	L01XX65	– <sup>b</sup>
Cytarabin und Daunorubicin	L01XY01	6-00b.6*
<p>a. Angaben des pU  b. Laut pU war zu den betrachteten Zeitpunkten der Routinedatenanalyse noch kein ATC- bzw. OPS-Code verfügbar.</p> <p>ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; Operationen- und Prozedurenschlüssel;  PSMA: prostataspezifisches Membranantigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		