

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. April 2014

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Radium-223

veröffentlicht am 1. April 2014

Vorgangsnummer 2014-01-01-D-094

IQWiG Bericht Nr. 215

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Radium-223 (Xofigo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Endpunkt Überlebenszeit
 4. 3. Endpunkt Zeit bis zur Symptomatik
 4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome (PRO)
 4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen
 4. 6. Subgruppenbildung
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Radium-223 (Xofigo®) wird durchgeführt für Patienten mit kastrationsresistentem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne Hinweis auf bekannte viszerale Metastasierung. Der G-BA hat auf der Basis der therapeutischen Zielsetzung zwei Patientengruppen gebildet und hierfür unterschiedliche Vergleichstherapien festgelegt, bezeichnet als Best Supportive Care (BSC)- bzw. als Docetaxel-Population.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Radium-223 den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen in der BSC- und den Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Docetaxel-Population. Der ausführliche IQWiG-Bericht berechnet für Patienten in der Docetaxel-Population keinen Zusatznutzen, und für diverse Subgruppen der BSC-Population Hinweise auf geringen bis erheblichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Radium-223 ist ein weiteres, wirksames Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und ossärer, nicht-viszeraler Metastasierung. Es verlängert die Überlebenszeit sowie die Zeit bis zum Auftreten belastender Komplikationen, und hat einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität.
- Die vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen z. T. nicht den aktuellen Empfehlungen der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom. Die ungewöhnlichen Festlegungen und ein starrer methodologischer Rahmen führen zu der paradoxen Situation, dass für vom G-BA definierte Patienten mit dem vorrangigen Ziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen (BSC-Population) seitens des IQWiG Hinweise bis zu erheblichem Zusatznutzen aufgrund der Verlängerung der Überlebenszeit berechnet werden!
- Subgruppenanalysen (jüngere vs ältere Patienten, Bisphosphonattherapie) erlauben keine sicheren Aussagen für den klinischen Einsatz von Radium-223 und sind zudem nicht relevant für die Versorgungssituation in Deutschland.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Radium-223 sehr niedrig. Bedauerlicherweise berücksichtigt der IQWiG Bericht die Daten zum Patient-Reported Outcome aus methodischen Gründen nicht.
- Die neuen, für diese Patienten in den letzten Jahren zur Verfügung gestellten Medikamente werden zunehmend sequenziell eingesetzt. Daten aus Studien zum direkten Vergleich der neuen Substanzen und zur optimalen Sequenztherapie liegen bisher nicht vor und erschweren den Prozess einer frühen Nutzenbewertung.

Im indirekten Vergleich wirksamer Substanzen in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Verlängerung der Überlebenszeit durch Radium-223 mit denen von Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid ähnlich. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als die von Zytostatika. Sie ist vergleichbar mit der Verträglichkeit von Abirateron und Enzalutamid.

2. Einleitung

Prostatakrebs ist in Deutschland der mit Abstand häufigste bösartige Tumor des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr auf 74.100 geschätzt [1]. Prostatakrebs macht 26,1% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern aus. Das mediane Alter liegt bei 70 Jahren. Die Zahl der Neuerkrankten ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen. Auch die altersadaptierte Inzidenz stieg über etwa 2 Jahrzehnte, ist aber seit 2003 stabil. Ähnliche Tendenzen werden in anderen industrialisierten Ländern beobachtet.

Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Medikamentöse Androgensuppression hat den Effekt einer chemischen Kastration und ist eine effektive Therapiemaßnahme beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Prostatakarzinom. Unter fortgesetzter Androgensuppression entwickelt sich nach interindividuell sehr variabler Zeit eine Situation, für die der Begriff der Kastrationsresistenz geprägt wurde.

Bis 2011 war die einzige systemische Option, für die eine Verlängerung der Überlebenszeit in dieser Krankheitssituation nachgewiesen worden war, die Chemotherapie mit Docetaxel. Das Spektrum der medikamentösen Therapie hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert [2, 3, 4].

3. Stand des Wissens

Für die Therapie von Patienten mit progredientem Prostatakarzinom unter effektiver Androgensuppression stehen heute systemisch wirksame Arzneimittel aus der Gruppe der Chemotherapie, der Radionuklide, der Immuntherapie und der erweiterten antihormonellen Therapie zur Verfügung. Die neuen Substanzen wurden unabhängig voneinander entwickelt. Für alle neuen Arzneimittel liegen Vergleiche mit früher gültigen Standards vor, jedoch nicht untereinander. Der Stand des Wissens ist in den Empfehlungen der gerade durchgeführten Aktualisierung der „Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ folgendermaßen zusammengefasst [2].

S3 Leitlinie Kapitel 6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten

Empfehlung 6.37 (modifiziert 2014), Empfehlungsgrad A

Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:

- Chemotherapie mit Docetaxel
- Abirateron
- Radium-223 bei ossärer Metastasierung
- Kombination von 1. – 3. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung

Empfehlung 6.41 (modifiziert 2014), Empfehlungsgrad A

Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 , Karnofsky < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.

Empfehlung 6.42 (neu 2014), Empfehlungsgrad 0

Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index $<$ 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:

- Abirateron
- Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist
- Radium-223 bei ossärer Metastasierung
- Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)
- Bisphosphonate/Denosumab bei ossärer Metastasierung allein oder in Kombination mit 1.-4., siehe auch Empfehlung 6.53

S3 Leitlinie Kapitel 6.4.3. Zweitlinientherapie

Empfehlung 6.43 (modifiziert 2014), Empfehlungsgrad A

Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll einer der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:

- Abirateron
- Enzalutamid
- Cabazitaxel
- Radium-223 bei ossärer Metastasierung
- Kombination von 1. – 3. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung

Empfehlung 6.48 (neu 2014), Empfehlungsgrad 0

Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index $<$ 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie einer der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:

- Abirateron
- Enzalutamid
- Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung
- Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist
- Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)
- Kombination von 1.-5. Mit Bisphosphonaten/Denosumab bei ossärer Metastasierung

Daten randomisierter Phase III Studien zu den aufgeführten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Systemische Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom

| Erstautor / Jahr | Patienten | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | PFÜ ² (HR ³) | ÜL ⁴ (HR ³) |
|--------------------|--|----------------|------------------------------|----------------|---|--|
| Tannock, 2004 [5] | Erstlinie | Mitoxantron | Docetaxel (3W) ⁵ | 672 | | 16,3 vs 19,2 ⁶ p = 0,004 |
| Tannock, 2004 [5] | Erstlinie | Docetaxel (1W) | Docetaxel (3W) | 669 | | 17,8 vs 19,2 n. s. ⁸ |
| Petrylak, 2004 [6] | Erstlinie | Mitoxantron | Docetaxel (3W) + Estramustin | 674 | 3,2 vs 6,3 p < 0,001 | 15,6 vs 17,5 p = 0,02 |
| Ryan, 2013 [7] | Erstlinie | Placebo | Abirateron | 1088 | 8,3 vs 16,5 0,53 ⁷ p < 0,001 | 27,2 vs n. e. ⁹ 0,75 p < 0,01 |
| Kantoff, 2010 [8] | Erstlinie | Placebo | Sipuleucel-T | 512 | 3,6 vs 3,7 n. s. | 21,7 vs 25,8 p = 0,03 |
| De Bono, 2010 [9] | Zweitlinie, nach Docetaxel | Mitoxantron | Cabazitaxel | 755 | 1,4 vs 2,8 p < 0,0001 | 12,7 vs 15,1 p < 0,0001 |
| De Bono, 2011 [10] | Zweitlinie, nach Docetaxel | Placebo | Abirateron | 1195 | 3,6 vs 5,6 0,67 p < 0,001 | 10,9 vs 14,8 0,65 p < 0,001 |
| Scher, 2012 [11] | Zweitlinie, nach Docetaxel oder Kontraindikationen | Placebo | Radium-223 | 1199 | 2,9 vs 8,3 0,40 p < 0,001 | 13,6 vs 18,4 0,63 p < 0,001 |
| Parker, 2011 [12] | ossär metastasiert | Placebo | ²²³ Radium | 921 | | 11,3 vs 14,9 0,71 p < 0,001 |

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, radiologische Parameter; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ 3W – dreiwöchentlich, 1W – wöchentlich; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ n. e. – nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Radium-223

Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, multizentrische Phase III Studie bei 921 Männern mit progredienter Erkrankung nach Chemotherapie. Primäres Studienziel war eine Verlängerung der Überlebenszeit [12]. Aus Deutschland wurden 56 Patienten in 10 Zentren für die Studie rekrutiert.

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat die Bildung von zwei Subgruppen entschieden. Die Entscheidung des G-BA und die Empfehlungen der S3-Leitlinien sind in Tabelle 2 gegenübergestellt.

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie und Empfehlungen der S3-Leitlinie

| G-BA | | S3 Leitlinie | |
|-------------------------------------|-----------|-----------------------------|--|
| Patientengruppe | ZVT | Patientengruppe | Therapieempfehlung Grad A |
| Therapieziel: Lebensverlängerung | Docetaxel | guter AZ, vor Chemotherapie | Docetaxel oder Abirateron |
| | | guter AZ, nach Docetaxel | Abirateron oder Enzalutamid oder Cabazitaxel |
| Therapieziel: Symptomkontrolle | BSC | reduzierter AZ | BSC |

AZ – Allgemeinzustand, BSC – Best Supportive Care, ZVT – Zweckmäßige Vergleichstherapie;

Die Festlegungen des G-BA entsprechen konzeptionell und inhaltlich nicht den Grad A – Empfehlungen der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom.

Die Gruppe der Patienten, die nicht für eine Therapie mit Docetaxel geeignet ist, existiert (ältere Patienten, Komorbidität, eingeschränkter Allgemeinzustand, u. a.). Die Nicht-Eignung für Docetaxel bedeutet nicht, dass für diese Patienten keine Verlängerung der Überlebenszeit durch die effektive Behandlung der malignen Erkrankung angestrebt wird. Hier muss eine Kongruenz zwischen G-BA – Konzepten und IQWiG Methoden bestehen.

4.2. Endpunkt Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Radium-223 führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 3,6 Monaten. Dieser Unterschied ist klinisch relevant.

Corssover war erst nach Analyse der vorliegenden Daten zugelassen. Dieses Design ist methodisch nachvollziehbar. Es hat in dieser Studie allerdings dazu geführt, dass 64% der Patienten verstorben waren, bevor ein Crossover überhaupt zugelassen wurde.

4. 3. Zeit bis zur Symptomatik

Radium-223 führte zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum ersten, symptomatischen, Skelett-bezogenen Ereignis (15,6 vs 9,8 Monate; HR 0,66; $p < 0,001$).

4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Bei der Erhebung der Lebensqualität mittels des FACT-P- und des EQ-5D-Fragebogens ergaben sich nach 16 Wochen Hinweise auf eine Reduktion der Schmerzsymptomatik und eine Verbesserung der Lebensqualität unter der Therapie mit Radium-223.

Die Rate auswertbarer FACT-P-Fragebögen lag bei 78,6-80,7% im Verum- und bei 66,0-69,1% im Kontroll-Arm. Eine angemessene Auswertung dieser Daten fehlt im IQWiG Bericht, da die selbst gesetzte Qualitätsgrenze von 80% nicht erreicht wurde. Im Manual der DGHO haben wir festgelegt, dass die Daten der Fragebögen zur Lebensqualität auch bei einer Rücklaufquote $\geq 50\%$ berücksichtigt werden [13]. Diese Festlegung ist der Realität geschuldet: Patienten mit fortgeschrittenem Malignom haben am Ende ihres Lebens andere Prioritäten als das Ausfüllen von Fragebögen. Dazu passt, dass die Rücklaufquote der Fragebögen in dem schlechter laufenden Kontrollarm mit deutlich niedriger als im Radium-223-Arm lag. Die Daten aus den ausgefüllten Fragebögen sind dennoch aussagekräftig.

4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen

Radium-223 ist sehr gut verträglich. In der Zulassungsstudie traten keine Radium-223 bezogenen Nebenwirkungen im Grad 3/4 bei mehr als 5% der Patienten auf. Von Patienten genannte Symptome wie Knochenschmerzen waren im Kontrollarm häufiger und sind der Grundkrankheit zuzuordnen.

4. 6. Subgruppenbildung

In dieser Nutzenbewertung hat das IQWiG die Merkmale Alter ($</\geq$ 65 Jahre) und Bisphosphonattherapie als Basis für eine Subgruppenbildung identifiziert. Diese Subgruppenbildung ist interessant, aber nicht zielführend. In Leitlinien werden diese Subgruppenanalysen in der Regel nicht für Therapieempfehlungen aufgenommen, da sie nicht mit ausreichender statistischer Aussagekraft belegen, dass ein tatsächlicher Unterschied besteht. Unsere Anmerkungen sind:

- Statistik: die Subgruppen sind zu klein für eine belastbare Aussage
- Alter: Medizinisch ist die Altersgrenze bei 65 Jahren nicht sinnvoll, entscheidend ist der Allgemeinzustand.
- Bisphosphonate: Die Rate der Patienten ohne Bisphosphonattherapie ist in der Gesamtstudie mit 59% hoch. In Deutschland gehören Bisphosphonate bei ossärer Metastasierung zum Therapiestandard. Darüber hinaus steht mit Denosumab eine weitere Knochen-modifizierende Substanz zur Verfügung, deren Einfluss in einer Nutzenbewertung mit berücksichtigt werden müsste. Die Gabe der genannten

Substanzen war in der Zulassungsstudie zu Radium-223 mit einer besseren Prognose assoziiert, was die Relevanz dieser zusätzlichen Behandlung unterstreicht.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Radium-223 ist hoch wirksam bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne Hinweis auf viszerale Metastasierung. Die Verlängerung der Überlebenszeit liegt im Bereich anderer neuer Präparate in dieser Indikation wie Abirateron, Cabazitaxel und Enzalutamid.

Die Verträglichkeit ist deutlich besser als die von Cabazitaxel. Sie ist ähnlich oder besser als die Verträglichkeit von Abirateron, auch wegen der fehlenden Notwendigkeit einer Komedikation mit Prednison/Prednisolon.

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom, Aktualisierung 2013/2014, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al.: EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] DOI: S0302-2838(13)01199-8. [10.1016/j.eururo.2013.11.002](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.002)
4. Bokemeyer C et al.: Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom>
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al.: Docetaxel and estramustin compared to mitoxantrone and prednisone advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 351:1513-1520, 2004
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502-1512, 2004
7. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 368:38-48, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1209096](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096)
8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 363:411-22, 2010. PMID: 20818862
9. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995-2005, 2011. PMID: 21612468
10. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet 376:1147-1154, 2010. PMID: 20888992

11. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al.: Increased survival with Radium-223e in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 367:1187-1197, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2010.32.8815](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8815)
12. Parker S, Nilsson D, Heinrich SI et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 369(3):213-23. DOI: [10.1056/NEJMoa1213755](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755)
13. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. A. Heidenreich (Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Klinik und Poliklinik für Urologie, Aachen), PD Dr. Dr. F. Honecker (Tumor- und Brustzentrum ZeTuP St. Gallen, Schweiz) und Dr. R. M. Schaefer (Urologische Praxis Bonn, Sprecher des Arbeitskreises Prostatakarzinom der DGHO) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär