

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Gozetotid

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

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

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

Eignung der Studie VISION für die Bewertung des Diagnostikums Gozetotid

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

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

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

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

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

Teilpopulation

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

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

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

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

Studie VISION erlaubt ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für eine Teilpopulation

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

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

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

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Cabazitaxel

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

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

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

Olaparib

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

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

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

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

Radioisotope

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

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

Verzerrungspotenzial

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

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

Nebenwirkungen

SUEs

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

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

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

Spezifische UEs

Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs)

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Gozetotid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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