



(20252) XOFIGO, Bayer (Schweiz) AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2017

1 Zulassung Swissmedic

XOFIGO wurde von Swissmedic per 29. August 2014 mit folgender Indikation zugelassen:

„Xofigo ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Bei nicht orchiektomierten Patienten soll eine antiandrogene Behandlung zur Suppression des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau weitergeführt werden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel wird aufgrund der Daten aus der ALSYMPCA-Studie als wirksam erachtet:

Publikation 1 - Parker C et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23.

In der ALSYMPCA-Studie eingeschlossen wurden symptomatische Patienten mit progredientem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mindestens zwei Knochenmetastasen hatten. Patienten mit viszerale Metastasen oder mit maligner Lymphadenopathie von mehr als 3 cm Grösse wurden ausgeschlossen. Die Patienten erhielten 6 Zyklen Xofigo 50 kBq/kg intravenös alle 4 Wochen plus optimale Standardversorgung (BSC).

Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) definiert. Eine präspezifizierte Analyse wurde durchgeführt, als 314 Patienten gestorben waren. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Studie entblindet. Als 528 Patienten gestorben waren, wurde erneut analysiert (deskriptive Sekundär-Analyse) und ein Crossover angeboten.

Vorab geplante Interimsanalyse (Hauptanalyse)

	Xofigo plus BSC	Placebo plus BSC
Randomisierte Patienten	N=541	N=268
Zahl der Todesfälle	191 (35.3 %)	123 (45.9 %)
Medianes Gesamtüberleben (OS)	14.0 Monate (95 % KI 12.1, 15.8)	11.2 Monate (95 % KI 9.0, 13.2)
Hazard ratio (95 % KI)	0.695 (0.552, 0.875) p=0.00185	

Aktualisierte deskriptive Sekundär-Analyse

	Xofigo plus BSC	Placebo plus BSC
Randomisierte Patienten	N=614	N=307
Zahl der Todesfälle	333 (54.2 %)	195 (63.5 %)
Medianes Gesamtüberleben (OS)	14.9 Monate (95 % KI 13.9, 16.1)	11.3 Monate (95 % KI 10.4, 12.8)
Hazard ratio (95 % KI)	0.695 (0.581, 0.832) p<0.001	

XOFIGO verlängerte das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo um 2.8 respektive 3.6 Monate statistisch signifikant.

Wichtige sekundäre Endpunkte in der Intention-to-Treat Population

Endpunkt	Radium-223 (N = 614)	Placebo (N = 307)	Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert
Mittlere Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis	15.6 Monate	9.8 Monate	0.66 (0.52–0.83) p < 0.001
Mittlere Zeit bis zur Erhöhung der totalen alkalinen Phosphatase (tALP) Plasmaspiegel	7.4 Monate	3.8 Monate	0.17 (0.13–0.22) p < 0.001
Mittlere Zeit bis zur Erhöhung der PSA Plasmaspiegel	3.6 Monate	3.4 Monate	0.64 (0.54–0.77) p < 0.001
Anteil Patienten mit einer ≥30% Abnahme bezüglich der tALP-Antwort	233/497 (47 %)	7/211 (3 %)	p < 0.001
Anteil Patienten mit einer Normalisierung der tALP Plasmaspiegel	109/321 (34 %)	2/140 (1 %)	p < 0.001

Publikation 2 - Nilsson S et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. Ann Oncol. 2016 May;27(5):868-74.

Lebensqualitätsdaten wurden mit dem Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand EQ-5D und dem Prostatakarzinom-spezifischen Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate“ (FACT-P) erhoben. Die Patienten füllten die Fragebögen zum Zeitpunkt der Randomisierung, während der Behandlung in den Wochen 16 und 24 und bei Studienabbruch oder Studienabschluss aus. Die Erhebungen wurden als deskriptive Vergleiche geplant. Alle Tests der Hypothesen wurden post-hoc durchgeführt.

Anteil an Patienten, die bezüglich der folgenden Qualitäten zu den Zeitpunkten Woche 16 und/oder Woche 24 eine bedeutsame Verbesserung empfanden:

	Radium-223	Placebo	p-Wert Odds Ratio (95 % KI)
EQ-5D Lebensqualität	29.2 % 138/472	18.5 % 37/200	p = 0.004 1.82 (95 % KI 1.21–2.74)
FACT-P total	24.6 % 106/431	16.1 % 30/186	p = 0.020 1.70 (95 % KI 1.08–2.65)
FACT-P Subskala Gemütslage	26.5 % 118/446	16.5 % 32/194	p = 0.006
FACT-P Subskala Prostata	34.9 % 154/441	24.7 % 47/190	p = 0.012
FACT-P Subskala Schmerz	30.2 % 129/427	20.1 % 37/184	p = 0.010

Für die FACT-P Subskalen „physische Befindlichkeit“ und „familiäre und soziale Befindlichkeit“ konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden.

Publikation 3 - Parker C et al. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. Eur Urol. 2016 Nov;70(5):875-883.

In der ALSYMPCA-Studie wurde zudem analysiert, ob sich Subgruppen aufgeteilt nach der Begleitmedikation mit Schmerzmitteln unterscheiden. Die Nonopioid-Gruppe hatte keine Schmerzmittel oder wurde mit nicht-opioiden Schmerzmitteln der WHO-Stufe 1 behandelt. Die Opioid-Gruppe erhielt täglich oder gelegentlich Opioide zur Schmerzbekämpfung. In Bezug auf das mediane Gesamtüberleben konnten zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden:

	Radium-223 n = 269	Placebo n = 139	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
Nonopioid-Gruppe Radium-223 n = 269 Placebo n = 139	16.4 Monate (14.4–18.4)	12.8 Monate (11.3–16.0)	0.70 (0.52–0.93)	0.013
Opioid-Gruppe Radium-223 n = 345 Placebo n = 168	13.9 Monate (11.9–15.4)	10.4 Monate (8.7–11.6)	0.68 (0.54–0.86)	0.001

Auch auf die wichtigsten sekundären Endpunkte wie zum Beispiel auf die mittlere Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis hatte die gleichzeitige Einnahme von Opioiden keinen Einfluss.

In der Subgruppe, die zu Studienbeginn keine Schmerzbehandlung mit Opioiden hatte, wurde die Zeit bis zur ersten Opioideinnahme analysiert. Unter Radium-225 dauerte es 3.6 Monate bis 25 % der Patienten Opioide einnahmen und unter Placebo 1.7 Monate. Über die gesamte Studiendauer wurden 36 % (96/269) der Patienten unter Radium-225 und 50 % (70/139) der Patienten unter Placebo mit Opioiden therapiert. Die Autoren kommen zum Schluss, dass Radium-223 im Vergleich zu Placebo den Zeitraum bis zur ersten Opioideinnahme signifikant verlängert. Dabei bleibt unklar, auf was sich die in der Figur 2E erwähnte Hazard Ratio von 0.62 bezieht (HR=0.62, 95 % KI 0.46-0.85, p=0.002).

Sicherheit/Verträglichkeit

Aus der ALSYMPCA-Studie gehen auch Daten zur Sicherheit von XOFGO hervor. Im Rahmen der initialen Studiendauer traten die unerwünschten Ereignisse in den beiden Studienarmen vergleichbar häufig auf:

	Xofigo plus BSC	Placebo plus BSC
Alle unerwünschten Wirkungen	558/600 (93 %)	290/301 (96 %)
Unerwünschte Wirkungen Grad 3 und 4	339/600 (56 %)	188/301 (62 %)
Schwere unerwünschte Wirkungen	281/600 (47 %)	181/301 (60 %)
Unerwünschte Wirkungen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	99/600 (16 %)	62/301 (21 %)

(Publikation 1, Parker C et al 2013)

In der Fachinformation sind als schwerwiegendste unerwünschte Wirkungen Thrombozytopenie und Neutropenie beschrieben und als häufigste Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Thrombozytopenie aufgeführt.

Langzeitdaten aus der ALSYMPCA-Studie über 3 Jahre wurden wie folgt publiziert:

Publikation 4 - Parker CC et al. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. Eur Urol. published online 2017 July 11.

Die Sicherheitsdaten, die in der Publikation 1 (Parker C et al 2013) beschrieben sind, betrafen die Behandlungszeit, die als Zeit während den 6 Injektionen und bis zu 12 Wochen nach der letzten Injektion definiert wurde. In der vorliegenden Publikation 4 (Parker CC et al 2017) werden zu den unerwünschten Wirkungen, die während dieser Behandlungszeit auftraten, aktualisierte Zahlen präsentiert:

	Radium-223 plus BSC	Placebo plus BSC
Alle unerwünschten Wirkungen	564/600 (94 %)	292/301 (97 %)
Anämie Grad 3 und 4	79/600 (13 %)	39/301 (13 %)
	Radium-223 plus BSC	Placebo plus BSC
Neutropenie Grad 3 und 4	13/600 (2 %)	2/301 (1 %)
Thrombozytopenie Grad 3 und 4	39 (7 %)	6 (2 %)
Unerwünschte Wirkungen Grad 5	98/600 (16 %)	68/301 (23 %)
Knochenschmerzen	310/600 (52 %)	192/301 (64 %)
Durchfall	154/600 (26 %)	45/301 (15 %)
Übelkeit	215/600 (36 %)	102/301 (34 %)

Zudem werden in dieser Publikation die Sicherheitsdaten präsentiert, die während 3 Jahren nach der Behandlungszeit erhoben wurden. Langzeitdaten sind vor allem von Interesse, um zu sehen, ob in der Folge der Behandlung mit Radium-223 gehäuft Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML), myelodysplastischem Syndrom (MDS), aplastischer Anämie oder Sekundärmalignome auftreten. Die 3-Jahresdaten zeigten keine Fälle von AML, MDS oder einem neuen primären Knochentumor. Bei den Patienten aus dem Radium-223-Studienarm traten in 4 Fällen Sekundärtumore auf und bei den Patienten aus dem Placeboarm in 3 Fällen. Ein Patient aus dem Radium-223-Studienarm entwickelte 16 Monaten nach der letzten Injektion eine aplastische Anämie.

Insgesamt konnten 405 (68 %, Radium-223) und 167 (55 %, Placebo) aus der ALSYMPCA-Studie behandelte Patienten weiterverfolgt werden. Während den 3 Beobachtungsjahren schieden 355 (88 %) und 153 (92 %) Patienten aus. Die Gründe waren die folgenden:

Gründe für das Ausscheiden aus der Beobachtungsstudie	Radium-223	Placebo
Tod	285/355 (70 %)	105/153 (63 %)
Wunsch des Patienten	29/355 (7 %)	7/153 (4 %)
Krankheitsprogression	14/355 (3 %)	8/153 (5 %)
Der Nachbeobachtung verloren gegangen	9/355 (2 %)	0/153 (0 %)
Wunsch des behandelnden Arztes	6/355 (1 %)	4/153 (2 %)
Unerwünschte Wirkung	3/355 (1 %)	2/153 (1 %)
Andere Gründe	8/355 (2 %)	27/153 (16 %)
Keine Angaben	1/355 (<1 %)	0/153 (0 %)

Somit waren nach den 3 Jahren noch 48 Patienten (12 %) aus dem Radium-223-Studienarm und 12 Patienten (7 %) aus dem Placebo-Studienarm unter Beobachtung.

Am Ende von jedem Jahr nach Behandlungsbeginn war im Radium-223-Studienarm ein grösserer Anteil an Patienten noch am Leben im Vergleich zum Anteil aus dem Placebo-Studienarm:

	Patienten, die noch am Leben waren	
	Radium-223	Placebo
1 Jahr nach Behandlungsbeginn	326/405 (80 %)	118/167 (71 %)
2 Jahre nach Behandlungsbeginn	136/405 (34 %)	40/167 (24%)
3 Jahre nach Behandlungsbeginn	55/405 (14 %)	12/167 (7 %)

Alle erhobenen Daten wurden deskriptiv analysiert.

Ausstehend sind Berichte zu klinischen Studien, welche infolge der Zulassung in den USA im Rahmen eines „post approval commitment“ geplant sind und welche auch von Swissmedic verlangt werden. Dabei handelt es sich um eine randomisierte Studie zur Safety von Ra-223 mit Schwerpunkt auf Knochenmarkstoxizität und Sekundärmalignomen, um eine „observational study“ bei 1200 Patienten zur Langzeitsicherheit von Xofigo (Zeitraumen zwischen 2017 für erste Interimsanalysen bis 2025 bis „final report submission“) und um eine Phase 2 Studie mit Einzeldosen >50kBq/kg bei Patienten mit CRPC durchführen mit „final report“ im 2019.

Leitlinien

Gemäss einer ASCO Provisional Opinion von diesem Jahr (Virgo KS et al. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion, J Clin Oncol. 2017 Jun 10;35(17):1952-1964) wird Radium-223 bei Patienten mit radiologisch nachgewiesenen Metastasen (M1a/M1s CRPC) nach einer Erstlinien-Chemotherapie neben Abirateron plus Prednison und neben Enzalutamid eingeordnet. Dem Wortlaut entsprechend sollen Abirateron oder Enzalutamid nach einer Erstlinien-Therapie eingesetzt werden. Radium-223, Chemotherapie (Docetaxel und Prednison) und Sipuleucel-T (Immunotherapie) werden als weitere Optionen nebeneinander erwähnt mit der Begründung, dass diese Arzneimittel das progressionsfreie und das Gesamtüberleben signifikant verlängern.

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie vom Dezember 2016 zu den verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms beschreibt einen Evidenzgrad A für den Einsatz von Radium-223 als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand. Als Alternativen sind Docetaxel und Abirateron aufgeführt.

Cathomas et al. (Cathomas R et al. Medikamentöse Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms. Schweizerisches Medizin-Forum 2016; 16(11):266–272) beziehen sich in ihrer Empfehlung zur medikamentösen Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms auf die Evidenz, die die ALSYMPCA-Studie liefert: „Radium-223 kann nur für eine Minderheit der symptomatischen Männer als Erstlinientherapie empfohlen werden, insbesondere wenn Männer für eine Chemotherapie nicht in Frage kommen oder diese explizit ablehnen. Eine Anwendung von Radium-223 vor Docetaxel bei Chemotherapie-fitten Männern wird vom internationalen Panel von der Mehrheit als adäquat angesehen. Das schweizerische Panel empfiehlt in dieser Situation eine individuelle, interdisziplinäre Besprechung.“ Das BAG schliesst daraus, dass es bei Männern mit multiplen symptomatischen Knochenmetastasen darum geht, Radium-223 gegen Docetaxel abzuwägen. Die Einordnung als Erstlinientherapie der beiden Wirkstoffe basiert wohl auf der Tatsache, dass die Patienten in der ALSYMPCA-Studie weder mit Abirateron, noch mit Enzalutamid noch mit Cabazitaxel vorbehandelt waren. Ein Bericht von einem

kürzlich erfolgten Expertentreffen zeigt, dass Radium-223 in der Praxis auch nach Abirateron oder Enzalutamid eingesetzt wird (Gillesen S, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol (2017) in press). Aus der ALSYMPCA-Studie geht weiter hervor, dass XOFIGO als Monotherapie zu verwenden ist. Dabei ist vom unterschiedlichen Wirkmechanismus der beiden Wirkstoffe her vorstellbar, dass Docetaxel und XOFIGO kombiniert werden. Eine entsprechende Phase II Studie ist am Laufen (NCT01106352).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

XOFIGO verlängerte das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo um 2.8 (Hauptanalyse) respektive 3.6 Monate (deskriptive Sekundäranalyse) statistisch signifikant. Zum Einfluss von XOFIGO auf den Schmerzverlauf und die Lebensqualität liegen post-hoc erhobene Daten vor, die zum Teil zu Gunsten von XOFIGO statistisch signifikant besser ausgefallen sind. Diese Daten lagen bereits bei der ersten befristeten Aufnahme von XOFIGO im September 2014 vor.

Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen in den beiden Studienarmen der ALSYMPCA-Studie lag in etwa der gleichen Grössenordnung. Als schwerwiegendste unerwünschte Wirkungen traten Thrombozytopenie und Neutropenie auf. Swissmedic kommt in ihrer Verfügung Gutheissung vom 29. August 2014 zum Schluss, dass insgesamt das Nutzen-Risikoverhältnis für diesen ersten zur Zulassung gelangenden Alphastrahler als positiv zu werten ist, wobei Langzeitdaten nachgereicht werden müssen, vor allem zusätzliche Daten zur Sicherheit. 3-Jahresdaten aus der ALSYMPCA-Studie liegen nun in Form von deskriptiv analysierten Zahlen publiziert vor (Publikation 4, Parker CC et al 2017). Swissmedic hat am 6. Januar 2017 einen Teil der Auflagen, die die Langzeitsicherheit betreffen, aufgehoben. Einzig muss noch periodisch ein Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels (PSUR) eingereicht werden. Die Zulassungsinhaberin macht geltend, dass die Resultate zu folgenden Ergänzungen in der Fachinformation geführt haben:

„Sekundäre Malignome

Xofigo trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenbelastung des Patienten bei. Diese ist mit einem erhöhten Risiko für Malignome und hereditäre Defekte assoziiert. Bei den Teilnehmern der klinischen Studien wurden während einer Beobachtungszeit von bis zu drei Jahren keine Fälle Xofigo-induzierter Malignome registriert.“

und

„Analyse der Studiendaten nach drei Jahren

Die Auswertungen der Daten von Patienten der Phase III Studie ALSYMPCA nach drei Jahren haben das Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofils der ursprünglichen Hauptanalyse bestätigt.“

Die Überlebensraten fielen 1, 2 und 3 Jahre nach Behandlungsbeginn bei den Patienten aus dem Radium-223-Studienarm höher aus als bei den Patienten aus dem Placeboarm (80 % vs. 71 %, 34 % vs. 24 % und 14 % vs. 7 %). Eine statistische Auswertung dazu liegt nicht vor.

Die Behandlungsschemata des mCRPC sind im Wandel (Gillesen S, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol 2017 in press). Eine abschliessende Beurteilung von XOFIGO ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit von XOFIGO aufgrund der Sicherheitsdaten, die noch laufend erhoben werden und aufgrund des nicht abschliessend beurteilbaren Stellenwerts von XOFIGO in der Therapie befristet als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

XOFIGO enthält am Referenzdatum 1100 kBq Radium als Radium Ra-223-Dichlorid pro Milliliter der verwendungsfertigen Lösung. Eine Packung entspricht einer Durchstechflasche und enthält 6 ml Lösung respektive 6600 kBq Radium am Referenzdatum. Die Dosierung lautet auf 6 Injektionen mit jeweils 55 kBq pro kg Körpergewicht in Abständen von 4 Wochen. Eine 70 kg schwere Person benötigt somit

3850 kBq. Bei der Berechnung des zu verabreichenden Gesamtvolumens wird eine Korrektur für den radioaktiven Zerfall seit dem Referenzdatum mitberücksichtigt. Mit der Packungsgrösse zu 6 ml wird so viel Radium Ra-223-Dichlorid zur Verfügung gestellt, dass über eine gewisse Zeit nach dem Referenzdatum noch genügend Radioaktivität für eine Verabreichung vorhanden ist.

Während in der ALSYMPCA-Studie mit einer Dosis von 50 kBq pro kg Körpergewicht therapiert wurde, lautet die Dosierung in der Fachinformation auf 55 kBq pro kg Körpergewicht. Es handelt sich dabei um eine formelle, die Kalibrierung betreffende Anpassung, die in Folge einer Evaluation von Messmethoden durch das amerikanische National Institute for Standards and Technology (NIST) gefordert und von der Zulassungsinhaberin im Jahr 2016 umgesetzt wurde. NIST publizierte am 16. Januar 2016, dass es sich einzig um eine Änderung des numerischen Wertes der Menge Radium-223 handelt und sich die tatsächliche Menge bezüglich des primären Standards nicht ändert.

Strahlenbelastung

In der Fachinformation ist ausgeführt, dass die Verabreichung von XOFIGO mit potenziellen Risiken für andere Personen (z.B. medizinisches Fachpersonal, Bezugspersonen und Personen, die im gleichen Haushalt leben wie der Patient) aufgrund externer Strahlung oder Kontamination durch Kontakt mit Körperflüssigkeiten wie Urin, Stuhl oder Erbrochenem verbunden ist. Bei den Massnahmen zum Strahlenschutz seien deshalb die nationalen und lokalen Vorschriften zu beachten. Radium-223 sei zwar vorwiegend ein Alphastrahler, doch sei mit dem Zerfall von Radium-223 und seinen radioaktiven Tochterisotopen auch die Emission von Gamma- und Betastrahlung verbunden. Die externe Strahlenexposition, die mit der Handhabung der Patientendosen assoziiert ist, sei beträchtlich geringer als bei anderen Radiopharmaka, die zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden, da die verabreichte Radioaktivität in der Regel weniger als 8 MBq betrage. Jedoch werde gemäss dem ALARA-Prinzip («As Low As Reasonably Achievable» = So wenig, wie sinnvoller Weise möglich), zur Minimierung der Strahlenbelastung empfohlen, die Aufenthaltsdauer im Strahlungsbereich so kurz wie möglich zu halten, sich so weit wie möglich von den Strahlenquellen entfernt aufzuhalten und ausreichende Abschirmungen zu verwenden.

Beurteilung durch ausländische Institutionen

Der **Gemeinsamen Bundesausschusses** (G-BA) hat XOFIGO basierend auf der Nutzenbewertung des IQWiG am 19. Juni 2014 bewertet:

- 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommt:

Zweckmässige Vergleichstherapie:

Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

(Für Docetaxel-geeigneten Patienten liegen keine Studiendaten vor.)

- 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt:

Zweckmässige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder Radionukliden)

Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Das **IQWiG** stellt in seiner Nutzenbewertung vom 28. März 2014 zu den Lebensqualitätsdaten fest, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem Instrument Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) als hoch einzustufen ist und dass für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) aus folgendem Grund keine verwertbaren Daten vorliegen:

„Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht aus 5 Einzeldomänen und einer visuellen Analogskala (VAS), die den globalen Gesundheitszustand abfragt. Der pU legt eine Auswertung zur mittleren Änderung für den Summenscore auf Basis aller 5 Domänen des EQ-5D und der VAS vor. Eine derartige Auswertung des EQ-5D Summenscores kann nur als „Nutzwert“ und damit nicht als Nutzenparameter interpretiert werden. Der VAS des EQ-5D

beruht auf einer einzigen Frage und ist alleine nicht geeignet, dass komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Die Ergebnisse zum EQ-5D wurden deshalb nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.“

Medizinischer Bedarf

Der medizinische Bedarf an Therapien beim metastasierten CRPC, insbesondere beim Vorliegen von Knochenmetastasen und wenn Chemotherapie nicht eingesetzt werden kann oder soll, ist unbestritten.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit von XOFIGO befristet als erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, wenn eine Chemotherapie nicht indiziert ist oder bei Progredienz nach Docetaxel. Es sind maximal 6 Therapiezyklen zu vergüten. Bei nicht orchietomierten Patienten soll eine antiandrogene Behandlung zur Suppression des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau weitergeführt werden.“
- mit folgenden Auflagen:
Vor Ablauf der Frist ist ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch einzureichen, so dass das BAG vor dem Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels neu beurteilen kann. Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind insbesondere folgende Daten einzureichen: Aktuellster Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels (PSUR), aktuelle Leitlinien zur Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, aktueller APV. Ohne fristgerechte Einreichung eines Neuaufnahmegesuchs wird XOFIGO per 1. November 2020 nicht mehr in der SL aufgeführt sein.
- ohne Preisvergleich (TQV) mit therapeutisch äquivalenten Präparate, da in der SL keine therapeutisch alternativen Präparate aufgeführt sind,
- ohne Innovationszuschlag.
- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 4917.92), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Finnland, Belgien, Frankreich und Österreich. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1452, 1 GBP = Fr. 1.26, 1 EUR = Fr. 1.08.
- zu Preisen von:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstfl 6 ml, 1100 kBq Ra-223 / ml	Fr. 4917.92	Fr. 5286.85

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Oktober 2020