

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

5. November 2024

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Gozetotid
(Prostatakarzinom)**

veröffentlicht am 15. November 2024

Vorgangsnummer 2024-07-15-D-1088

IQWiG Bericht Nr. 1866

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Gozetotid (Locametz®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Radiologisches progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung Gozetotid fußt auf dem Verfahren zu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Gozetotid ist ein Diagnostikum. Es ist nach Radiomarkierung mit Gallium-68 zugelassen für die Diagnostik von Prostata-spezifischen-Membranantigen (PSMA)-positiven Läsionen durch Positronenemissionstomographie (PET) bei Patienten mit Prostatakarzinom:

- Primäres Staging bei Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom vor kurativer Therapie
- Verdacht auf Prostatakarzinomrezidiv bei Patienten mit PSA-Anstieg nach kurativer Therapie
- Identifizierung von Patienten mit PSMA-positivem, progredientem, metastasiertem, kastrations-refraktärem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine PSMA-gezielte Therapie indiziert ist.

Das Verfahren ist beschränkt auf die letzte Indikation. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Sub-gruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	<ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Enzalutamid • Cabazitaxel • Olaparib (bei Patienten mit BRCA1/2 Mutation) • Best Supportive Care 	erheblich	Hinweis	• Abirateron, Enzalutamid oder BSC am besten geeignet	erheblich	Hinweis
				• Cabazitaxel oder Olaparib als Therapie geeignet	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Das Verfahren ist ungewöhnlich. Hier wird nicht Gozetotid-PET im Vergleich mit konventionellem PET bewertet, sondern in Bezug auf den sekundär erzielten Therapieerfolg mit Pluvicto®.
- Die vom G-BA in diesem Kontext festgelegte ZVT entspricht nicht mehr vollständig den aktuellen Leitlinien. Es fehlt vor allem die Erweiterung der PARP-Inhibitoren (PARPi) um weitere Arzneimittel sowie die Kombinationen von PARPi mit Androgenrezeptor-Pathway-Inhibitoren (ARPI).
- Basis dieser Nutzenbewertung ist eine Teilmenge von VISION, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zum Vergleich von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber Standard of Care. Die Teilmenge umfasst die Patienten, bei denen Gozetotid zur Diagnostik des PSMA+ mCRPC eingesetzt wurde.
- In dieser Teilmenge von VISION führte ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber der Standardtherapie zur signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.
- Häufigste Nebenwirkungen in der Gesamtstudie von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (12,9%), Thrombozytopenie (7,9%), Lymphozytopenie (7,8%) und Fatigue (5,9%).

Der Einsatz von Gozetotid als Voraussetzung für den Einsatz von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 erlaubt eine Therapiesteuerung beim mCRPC. Daten zum Einsatz beim primären Staging von Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom vor kurativer Therapie und bei V. a. Rezidiv bei Patienten mit PSA-Anstieg nach kurativer Therapie fehlen.

2. Einleitung

Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, für das Jahr 2022 wurden etwa 70.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland prognostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren [1]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.

In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.

3. Stand des Wissens

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu höheren Ansprechraten, zur Linderung von Symptomen und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt. Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär im Tumorboard beraten und festgelegt werden. Bei Patienten mit CRPC soll die Androgendeprivationstherapie fortgesetzt werden [2, 3].

Neu ist die stärkere Berücksichtigung der biologischen Heterogenität. Bei bis zu einem Drittel der Patienten werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen. Die aktuelle S3 Leitlinie zum Prostatakarzinom empfiehlt eine Testung auf Defekte der homologen Rekombination und stratifiziert die Therapieempfehlungen nach dem Nachweis von Defekten, spezifisch den Nachweis von BRCA 1/2 Mutationen [3]. Das reflektiert zum einen die Ergebnisse der klinischen Studien zu PARP-Inhibitoren mit Hinweisen auf eine besondere Sensitivität von HRD-positiven Patienten und z. T. auch die spezifischen Zulassungsbedingungen [4, 5].

Patienten mit mCRPC und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) soll eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):

- Cabazitaxel [6]
- Lutetium (¹⁷⁷Lu) Vipivotidtraxetan [7, 8].

Statt eines Wechsels des Therapieprinzips kann Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) auch ein Switch zwischen diesen Substanzklassen angeboten werden.

¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617 besteht aus dem niedrigmolekularen Liganden des Prostata-spezifischen Membranantigens (PSMA) und dem Radioisotop ¹⁷⁷Lu. Voraussetzung ist die Identifikation PSMA-positiver Läsionen. Gozetotid ist ein sog. Small-Molecule-PSMA-Ligand (PSMA-11) und wird nach Markierung mit dem Radioisotop Gallium-68 (⁶⁸Ga) als Gallium-[⁶⁸Ga]-Gozetotid bezeichnet.

Daten der Teilmenge aus der randomisierten Studie zu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beim mCRPC auf der Basis der Diagnostik mit Gozetotid sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	rPFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Vision [7]	mCRPC, PSMA+ PET ⁶ , Z. n. NHA ⁶ , Z. n. Taxan ⁶	Standard- therapie ⁷	Standard- therapie + ¹⁷⁷ Lu-PSMA- 617	581	3,45 vs 8,74 0,42 ⁸ p < 0,001	10,45 vs 14,59 0,63 p < 0,001

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – radiologisches Ansprechen in %; ³ rPFÜ – radiologisches, progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ PSMA+ PET - PSMA positives PET, keine diskordante PSMA-Expression; NHA - Z. n. Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz; Taxan – Docetaxel und/oder Cabazitaxel; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine systemische, antineoplastische Therapie mit Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib (bei Patienten mit BRCA1/2 Mutation) oder Supportive Care festgelegt. Das entspricht den früheren Empfehlungen der Leitlinien. Die aktuellen Empfehlungen sind komplexer und berücksichtigen vor allem die Vortherapien in früheren Krankheitsstadien und das Vorliegen von BRCA1/2 bzw. HRD.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist VISION, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Initial gescreent wurden 1179 Patienten. 581 Pat. wurden auf der Basis eines Gozetotid-PET in die Studie aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des experimentellen Arms.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11]. Datenschnitt für das Dossier war der 28. Juni 2021.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudie.

Zum Datenschnitt fand sich in dieser Teilmenge von VISION eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit einem Median von 4,1 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,63.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

In VISION war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Endpunkt rPFÜ entspricht dem allgemein anerkannten Vorgehen in Studien beim mCRPC. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit einem Unterschied im rPFÜ von 5,3 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,42.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

In VISION wurden Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome mittels der validierten Instrumente FACT-P und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich im FACT-P Vorteile zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vor allem bei den Subskalen zum emotionalen, funktionellen und zum physischen Wohlbefinden. Auch für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (15 Punkte) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie VISION lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 52,7% im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617- und 38,0% im Kontrollarm. Häufigste Nebenwirkungen von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (12,9%), Thrombozytopenie (7,9%), Lymphozytopenie (7,8%) und Fatigue (5,9%). Auf Basis der publizierten Daten lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen bei 11,9% im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Im Bericht des IQWiG wird derselbe Fehler wie bei der Bewertung von Pluvicto® gemacht. Konkret wird eine zusätzliche Subgruppen-Analyse für einen Vergleich gegenüber Cabazitaxel und Olaparib vorgeschlagen. Der damalige Vorschlag des IQWiG war vom G-BA in seiner Festlegung nicht übernommen worden.

Die Subgruppenbildung ist nicht sinnvoll: Die Indikation zum Einsatz von Olaparib ist zum einen auf Patienten mit BRCA1/2-Mutation begrenzt und wurde darüber hinaus zwischenzeitlich durch die Zulassungen von Olaparib bzw. Niraparib plus Abirateron sowie Talazoparib plus Enzalutamid erweitert. Der Einsatz von Cabazitaxel ist wiederum von anderen Kriterien wie dem Allgemeinzustand und Kontraindikationen abhängig.

Der IQWiG-Bericht wurde ohne Beteiligung von medizinischen Experten und von Patienten erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor. Eine eigene Bewertung für diese Teilmenge von VISION liegt nicht vor.

6. Diskussion

Die Ergebnisse in dieser Teilmenge von VISION, definiert durch den Einsatz von Gozetotid in der Diagnostik des PSMA+ mCRPC entsprechen der Gesamtpopulation und damit den Aussagen der vorherigen Nutzenbewertung.

Der Einsatz von Gozetotid als Voraussetzung für den Einsatz von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beim mCRPC ist sinnvoll.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Mai 2024. [043-022OLI S3 Prostatakarzinom 2024-06.pdf](#)
3. Prostate cancer, EAU guideline 2023. [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf \(d56bochluxqz.cloudfront.net\)](#)
4. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 382: 2091 – 2102, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1911440](#)
5. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al.: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 383:2345-2357, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2022485](#)
6. De Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al.: Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 381:2506-2518, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1911206](#)
7. Sartor O, de Bono J, Chi KN et al.: Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 385:1091-1103, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2107322](#)
8. Hofmann MS, Emmett L, Sandhu S et al.: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet 397:797-804, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.