

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Cabazitaxel

Vom 29. März 2012

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	7
4.	Beschluss	9
5.	Anhang	18
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B.	Bewertungsverfahren	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung.....	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	37
5.1	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	37
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	79
5.3	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	93
5.4	Stellungnahme Bayer Healthcare Deutschland	101
5.5	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.	113
5.6	Stellungnahme der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V	118
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	123
5.8	Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft	131

5.9	Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH.....	139
5.10	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	173
5.11	Stellungnahme Takeda Pharma GmbH.....	182
5.12	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	187
6.	Auswertung der mündlichen Anhörung	196
D.	Anlagen	197
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	197
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	220

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Zum Wirkstoff Cabazitaxel wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 14. Oktober 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cabazitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung

eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Cabazitaxel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie "Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon" gilt für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge") und somit abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Unterausschuss Arzneimittel am 13. September 2011 nicht für Patienten, die während einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind. Für alle anderen Patienten wird Docetaxel nicht mehr als geeignete Therapieoption angesehen. Hier ist "Best Supportive Care" die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabazitaxel wie folgt bewertet:

a) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt

Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Diese Einstufung trägt Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen Rechnung. Der Nutzenbewertung liegt nur eine Studie, die TROPIC-Studie, zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der TROPIC-Studie wird als zu gering für einen "Beleg" eingestuft. Eine weitere Unsicherheit besteht in Bezug auf die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich der Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da zum einen in die TROPIC-Studie sowohl Patienten, die der "Best Supportive Care"-Population zuzurechnen sind, als auch Patienten, für die möglicherweise eine Docetaxel-Retherapie infrage gekommen wäre, eingeschlossen waren und zum anderen im Vergleichsarm regelhaft Mitoxantron eingesetzt wurde, eine zytotoxische Therapie, die im Rahmen der "Best Supportive Care" eine individuelle Therapieoption darstellen kann, die jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten anzuwenden ist. Eine Unter- oder Überschätzung des Therapieeffekts von Cabazitaxel für den Endpunkt "Gesamtüberleben" erscheint in diesem Zusammenhang zwar unwahrscheinlich, da für Mitoxantron in der vorliegenden Therapiesituation bisher keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt wurde; in Bezug auf die Bewertung der Häufigkeit

unerwünschter Ereignisse ist jedoch von einer deutlichen Unterschätzung der Toxizität von Cabazitaxel im Vergleich zu "Best Supportive Care" auszugehen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität, in der die Patienten durchschnittlich älter, in schlechterem Allgemeinzustand und mit mehr Komorbiditäten belastet sind.

In Betrachtung des Endpunktes "Gesamtüberleben" wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabazitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" für den Endpunkt "Gesamtüberleben" auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich. Zwar wird aufgrund des offenen Studiendesigns für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Auswertung inklusive der Patienten, die nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Krebstherapie aufnehmen) von einem erhöhtem Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ausgegangen. Eine Abschwächung der Aussagekraft wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" jedoch nicht vorgenommen, da nach Sichtung der Daten zu weiteren nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzten Krebstherapien eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheint. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" liegt gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Dem Zusatznutzen von Cabazitaxel stehen jedoch ausgeprägte Nebenwirkungen gegenüber. In der TROPIC-Studie traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, sowie tödlich verlaufende unerwünschte Ereignisse statistisch signifikant häufiger im Cabazitaxel-Arm als im Mitoxantron-Arm auf. Einen besonderen Stellenwert hat die Neutropenie, die mit einem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrad von 3 oder höher (basierend auf Laborwerten) bei 81,7% der Patienten im Cabazitaxel-Arm auftrat.

Der G-BA ist der Auffassung, dass zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens den positiven Nutzenaspekten dieses ausgeprägte Schadenspotenzial von Cabazitaxel gegenüberzustellen ist.

Bezüglich der Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt. In der palliativen Therapiesituation wird der Lebensqualität ein großer Stellenwert zugeschrieben.

In der Gesamtbewertung dieser Sachverhalte kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für die Patientengruppe "Best Supportive Care" ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Cabazitaxel gegenüber "Best Supportive Care" vorliegt.

b) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen

Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet die "Best Supportive Care"-Patientengruppe als eigentliche Zielpopulation von Cabazitaxel und macht für die Patientengruppe der "Docetaxel-Retherapie" keinen Zusatznutzen geltend (vgl. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Cabazitaxel am 21.02.2012).

Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best Supportive Care"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.

Therapiekosten

"Best Supportive Care":

Da sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabazitaxel durchzuführenden "Best Supportive Care" nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden "Best Supportive Care" unterscheiden, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für "Best Supportive Care" entsprechend.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als standardisierte Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

3. Verfahrensablauf

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Cabazitaxel ist der 15. April 2011. Der pharmazeutische Unternehmer, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, hat am 7. April 2011 ein vorläufiges Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Beschluss vom 17. Februar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 15. April 2011, eingegangen am 15. April 2011, eine Beratung nach § 10 AM-NutzenV beantragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 7. April 2011 eingereichten Dossiers fand am 6. Juli 2011 statt.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 15. April 2011, eingegangen am 15. April 2011, eine Beratung nach § 8, unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie, angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Juni 2011 statt. Am 28. September 2011 wurde im Unterausschuss Arzneimittel erneut zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Cabazitaxel beraten. Die Änderung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 30. September 2011 mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Oktober 2011 das abschließende Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Oktober 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cabazitaxel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2012 übermittelt und am 16. Januar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Februar 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 19. März 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	4. Mai 2011 17. Mai 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die weiteren Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2011	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Februar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	28. Februar 2012 13. März 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	19. März 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	29. März 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabazitaxel

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. März 2012 (BAnz AT 02.05.2012 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cabazitaxel wie folgt ergänzt:

Cabazitaxel

Beschluss vom: 29. März 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Jevtana[®] ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie).

Als "Best Supportive Care" (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber „Best Supportive Care“: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

	Effektschätzer [95%-KI] Cabazitaxel+ Prednison+BSC vs. Mitoxantron+ Prednison+BSC	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz (AD)	p-Wert
Mortalität			
Gesamt- überleben ¹	HR 0,70 [0,59; 0,83]	Median: 15,1 vs. 12,7 Monate AD = 2,4 Monate	< 0,001
Morbidität			
Schmerz ² (Veränderung des PPI-Scores)	OR ³ 0,94 [0,70; 1,25]	verbessert: 21,3 vs. 18,2% unverändert: 46,2 vs. 49,7% verschlechtert: 32,4 vs. 32,1%	0,658
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
	im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar ¹		
Nebenwirkungen			
Neutropenien Grad ≥ 3 ^{1,4}	RR ⁵ 1,41 [1,28; 1,56]	81,7% vs. 58,0%	< 0,001
UE ²	RR ⁵ 1,08 [1,04; 1,13]	95,7% vs. 88,4%	< 0,001
UE der CTCAE- Grade 3 bis 5 ²	RR ⁵ 1,46 [1,25; 1,70]	57,4% vs. 39,4%	< 0,001
SUE ²	RR ⁵ 1,88 [1,49; 2,38]	39,1% vs. 20,8%	< 0,001
Abbruch wegen UE ²	RR ⁵ 2,19 [1,47; 3,27]	18,3% vs. 8,4%	< 0,001
UE, die zum Tode führten ^{1,6}	RR ⁵ 2,57 [1,09; 6,08]	4,9% vs. 1,9%	< 0,05

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, PPI = Present-Pain-Intensity-Skala (McGill-Melzack), RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

¹Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

²Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG A11-24 zu Cabazitaxel, S. 24f.

³logistische Regression (Berechnung des IQWiG)

⁴Neutropenien der Schweregrade Grad ≥ 3, basierend auf Laborwerten

⁵Ereignisanteil (Berechnung des IQWiG / eigene Berechnung)

⁶ohne (als UE berichtete) Todesfälle aufgrund Krankheitsprogression

- b) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Docetaxel-Retherapie).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel-Retherapie: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 6300 Patienten

- a) Patientengruppe "Best Supportive Care"
Anteil an der Zielpopulation: 80 bis 90%
Anzahl der Patienten: 5040 bis 5670 Patienten

- b) Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie"
Anteil an der Zielpopulation: 10 bis 20%
Anzahl der Patienten: 630 bis 1260 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Anwendung von Cabazitaxel sollte auf Einrichtungen beschränkt sein, die auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisiert sind, und sollte nur durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt erfolgen (Fachinformation Jevtana[®], Abschnitt 4.2). Besondere Sorgfalt bei der Indikationsstellung ist bei Patienten mit ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status größer 1 anzuwenden. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

a) Patientengruppe "Best Supportive Care"

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ¹	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Cabazitaxel	alle 3 Wochen, 1 x 50 mg	17 Zyklen ¹	1	17
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365

¹rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
zu bewertendes Arzneimittel			
Cabazitaxel	40 mg / ml	1 x 60 mg / 1,5 ml	17 Packungen
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten ¹	730 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten ¹	365 Tabletten

¹größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Cabazitaxel	5443,79 € / Packung	4738,54 € (2,05 € ¹ ; 703,20 € ²)
Prednisolon	14,61 € ³ / 100 Tabletten	12,23 € (2,05 € ¹ ; 0,33 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Prednisolon	14,61 € ³ / 100 Tabletten	12,23 € (2,05 € ¹ ; 0,33 € ²)

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

¹Rabatt nach § 130 SGB V

²Rabatt nach § 130a SGB V

³Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Häufigkeit	Anzahl pro Patient / Jahr	Kosten pro Einheit
zu bewertendes Arzneimittel				
Cabazitaxel	Prämedikation Antihistaminikum, i.v.: Diphenhydramin, 25 mg	1 x 25 mg je Zyklus	17 Zyklen	0,79 €
	Prämedikation Kortikosteroid, i.v.: Dexamethason, 8 mg	1 x 8 mg je Zyklus	17 Zyklen	1,68 €
	Prämedikation H ₂ -Antagonist, i.v.: Ranitidin, 50 mg	1 x 50 mg je Zyklus	17 Zyklen	2,46 €
	Prophylaxe Antiemetikum, oral: Ondansetron, 8 mg	10 x 8 mg je Zyklus	17 Zyklen	77,94 €
	Prophylaxe G-CSF ¹ : Filgrastim, 41,5 Mio. E.	k.a.	17 Zyklen	182,52 € je Anwendungstag

¹nur für bestimmte Patientengruppen zusätzlich notwendige GKV-Leistung

Jahrestherapiekosten¹:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	82053,24 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	44,64 €

¹beinhaltet nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen anfallen

b) Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie"Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ¹	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Cabazitaxel	alle 3 Wochen, 1 x 50 mg	17 Zyklen ¹	1	17
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	alle 3 Wochen, 1 x 150 mg	17 Zyklen ¹	1	17
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365

¹rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
zu bewertendes Arzneimittel			
Cabazitaxel	40 mg / ml	1 x 60 mg / 1,5 ml	17 Packungen
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten ¹	730 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel	10 mg / ml	1 x 160 mg / 16 ml	17 Packungen
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten ¹	730 Tabletten

¹größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Cabazitaxel	5443,79 € / Packung	4738,54 € (2,05 € ¹ ; 703,20 € ²)
Prednisolon	14,61 € ³ / 100 Tabletten	12,23 € (2,05 € ¹ ; 0,33 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	1555,73 € / 1 Packung	1480,31 € (2,05 € ¹ ; 73,37 € ²)
Prednisolon	14,61 € ³ / 100 Tabletten	12,23 € (2,05 € ¹ ; 0,33 € ²)

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

¹Rabatt nach § 130 SGB V

²Rabatt nach § 130a SGB V

³Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	80644,46 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	25254,55 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 29. März 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Cabazitaxel**

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie – AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. März 2012 (BAnz AT 02.05.2012 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cabazitaxel wie folgt ergänzt:

Cabazitaxel

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Jevtana® ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ (z. B. adäquate Schmerztherapie).

Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber „Best Supportive Care“: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

	Effektschätzer [95 %-KI] Cabazitaxel+Prednison+BSC vs. Mitoxantron+Prednison+BSC	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz (AD)	p-Wert
Mortalität			
Gesamtüberleben ¹	HR 0,70 [0,59; 0,83]	Median: 15,1 vs. 12,7 Monate AD = 2,4 Monate	< 0,001
Morbidität			
Schmerz ² (Veränderung des PPI-Scores)	OR ³ 0,94 [0,70; 1,25]	verbessert: 21,3 vs. 18,2 % unverändert: 46,2 vs. 49,7 % verschlechtert: 32,4 vs. 32,1 %	0,658
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
	im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar ¹		
Nebenwirkungen			
Neutropenien Grad $\geq 3^{1, 4}$	RR ⁵ 1,41 [1,28; 1,56]	81,7 % vs. 58,0 %	< 0,001
UE ²	RR ⁵ 1,08 [1,04; 1,13]	95,7 % vs. 88,4 %	< 0,001

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infseite.



	Effektschätzer [95 %-KI] Cabazitaxel+Prednison+BSC vs. Mitoxantron+Prednison+BSC	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz (AD)	p-Wert
UE der CTCAE-Grade 3 bis 5 ²	RR ⁵ 1,46 [1,25; 1,70]	57,4 % vs. 39,4 %	< 0,001
SUE ²	RR ⁵ 1,88 [1,49; 2,38]	39,1 % vs. 20,8 %	< 0,001
Abbruch wegen UE ²	RR ⁵ 2,19 [1,47; 3,27]	18,3 % vs. 8,4 %	< 0,001
UE, die zum Tode führten ^{1,5}	RR ⁵ 2,57 [1,09; 6,08]	4,9 % vs. 1,9 %	< 0,05

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, PPI = Present-Pain-Intensity-Skala (McGill-Melzack), RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

¹ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens

² Daten aus der Nutzenbewertung des IOWIG A11-24 zu Cabazitaxel, S. 24f.

³ logistische Regression (Berechnung des IOWIG)

⁴ Neutropenien der Schweregrade Grad ≥ 3 , basierend auf Laborwerten

⁵ Ereignisanteil (Berechnung des IOWIG/eigene Berechnung)

⁶ ohne (als UE berichtete) Todesfälle aufgrund Krankheitsprogression

- b) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Docetaxel-Rethera-
rapie).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel-Rethera-
rapie: Da die erforderlichen
Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Ver-
gleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 6 300 Patienten

- a) Patientengruppe „Best Supportive Care“

Anteil an der Zielpopulation: 80 bis 90 %

Anzahl der Patienten: 5 040 bis 5 670 Patienten

- b) Patientengruppe „Docetaxel-Rethera-
rapie“

Anteil an der Zielpopulation: 10 bis 20 %

Anzahl der Patienten: 630 bis 1 260 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Anwendung von Cabazitaxel sollte auf Einrichtungen beschränkt sein, die auf die Gabe von zytotoxischen Sub-
stanzen spezialisiert sind, und sollte nur durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen
Arzt erfolgen (Fachinformation Jevtana[®], Abschnitt 4.2). Besondere Sorgfalt bei der Indikationsstellung ist bei Pa-
tienten mit ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status größer 1 anzuwenden. Die Vorgaben
der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

- a) Patientengruppe „Best Supportive Care“

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ¹	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Cabazitaxel	alle 3 Wochen, 1 x 50 mg	17 Zyklen ¹	1	17
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365

¹ rechnerisch auf ein Jahr standardisiert



Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
zu bewertendes Arzneimittel			
Cabazitaxel	40 mg/ml	1 x 60 mg/1,5 ml	17 Packungen
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten ¹	730 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten ¹	365 Tabletten

¹ größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Cabazitaxel	5 443,79 €/Packung	4 738,54 € (2,05 € ¹ ; 703,20 € ²)
Prednisolon	14,61 € ³ /100 Tabletten	12,23 € (2,05 € ¹ ; 0,33 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Prednisolon	14,61 € ³ /100 Tabletten	12,23 € (2,05 € ¹ ; 0,33 € ²)

¹ Rabatt nach § 130 SGB V² Rabatt nach § 130a SGB V³ Festbetrag

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Häufigkeit	Anzahl pro Patient/Jahr	Kosten pro Einheit
zu bewertendes Arzneimittel				
Cabazitaxel	Prämedikation Antihistaminikum, i. v.: Diphenhydramin, 25 mg	1 x 25 mg je Zyklus	17 Zyklen	0,79 €
	Prämedikation Kortikosteroid, i. v.: Dexamethason, 8 mg	1 x 8 mg je Zyklus	17 Zyklen	1,68 €
	Prämedikation H ₂ -Antagonist, i. v.: Ranitidin, 50 mg	1 x 50 mg je Zyklus	17 Zyklen	2,46 €
	Prophylaxe Antiemetikum, oral: Ondansetron, 8 mg	10 x 8 mg je Zyklus	17 Zyklen	77,94 €
	Prophylaxe G-CSF ¹ : Filgrastim, 41,5 Mio. E.	k. a.	17 Zyklen	182,52 € je Anwendungstag

¹ nur für bestimmte Patientengruppen zusätzlich notwendige GKV-LeistungJahrestherapiekosten¹:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	82 053,24 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	44,64 €

¹ beinhaltet nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen anfallen



b) Patientengruppe „Docetaxel-Retherapie“

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ¹	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Cabazitaxel	alle 3 Wochen, 1 x 50 mg	17 Zyklen ¹	1	17
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	alle 3 Wochen, 1 x 150 mg	17 Zyklen ¹	1	17
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365

¹ rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
zu bewertendes Arzneimittel			
Cabazitaxel	40 mg/ml	1 x 60 mg/1,5 ml	17 Packungen
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten ¹	730 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel	10 mg/ml	1 x 160 mg/16 ml	17 Packungen
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten ¹	730 Tabletten

¹ größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Cabazitaxel	5 443,79 €/Packung	4 738,54 € (2,05 € ¹ ; 703,20 € ²)
Prednisolon	14,61 € ³ /100 Tabletten	12,23 € (2,05 € ¹ ; 0,33 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	1 555,73 €/1 Packung	1 480,31 € (2,05 € ¹ ; 73,37 € ²)
Prednisolon	14,61 € ³ /100 Tabletten	12,23 € (2,05 € ¹ ; 0,33 € ²)

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

³ Festbetrag

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt



Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	80 644,46 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	25 254,55 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 29. März 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Oktober 2011 das abschließende Dossier zum Wirkstoff Cabazitaxel eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Januar 2011 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabazitaxel (Jevtana®) gemäß Fachinformation:

Jevtana® ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Zytotoxische Wirkstoffe

Docetaxel ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom.

Mitoxantron ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen und hormonresistenten Prostatakarzinoms in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist.

Estramustin ist zugelassen zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms.

Cisplatin ist zugelassen zur palliativen Polychemotherapie bei hormonrefraktären Prostatakarzinomen.

Glucocorticoide

Dexamethason ist zugelassen zur Palliativtherapie maligner Tumoren.

Methylprednisolon ist zugelassen zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen und kann angewendet werden als ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen Therapie bzw. antiemetischen Therapie.

Prednison bzw. Prednisolon ist zugelassen zur Palliativtherapie maligner Erkrankungen. Prednison bzw. Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

3. Entsprechenden Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.

4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Die Therapie des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms ist palliativ. Die Änderung einer gegebenenfalls bereits bestehenden antihormonellen Therapie (Androgendeprivation (LHRH-Analoga / GnRH-Antagonisten), Antiandrogene) oder eine zusätzliche Glucocorticoid- oder Chemotherapie kann Symptome lindern; die Überlebenszeit wird dadurch nicht oder nur gering beeinflusst. Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. Da die Androgendeprivation als Standardtherapie bereits früherer Erkrankungsstadien angesehen wird, wird im Folgenden nicht näher auf die Weiterführung oder Anpassung der hormonablativen Behandlung eingegangen. Von

den verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen für das hormon-refraktäre metastasierte Prostatakarzinom wurde für Glucocorticoide eine positive Beeinflussung der Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und der allgemeinen Lebensqualität nachgewiesen. Mitoxantron in Kombination mit Prednisolon führte zu einer Verbesserung in den Endpunkten Lebensqualität und Schmerz. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte, für Docetaxel gegenüber Mitoxantron, jeweils in Kombination mit Prednison bzw. Prednisolon, gezeigt werden.

5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Aus der unter Punkt 4 dargestellten Evidenz ergeben sich als Therapieoptionen für das hormonrefraktäre Prostatakarzinom neben der Initiierung, Weiterführung oder Anpassung einer hormonablativen Therapie die palliative Behandlung mit Gluco-corticoiden sowie die zytotoxische Behandlung mit Mitoxantron oder Docetaxel. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte, für Docetaxel gegenüber Mitoxantron, jeweils in Kombination mit Prednison bzw. Prednisolon, gezeigt werden.

Bei den vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten handelt es sich um Patienten, mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. Zu Verträglichkeit oder Erfolg der Behandlung mit Docetaxel werden keine näheren Angaben gemacht. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet von einem im Hinblick auf den Behandlungserfolg von Docetaxel heterogenen Patientenkollektiv auszugehen. Es umfasst sowohl Patienten, bei denen Docetaxel zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung geführt hat und deren Erkrankung auf eine weitere Behandlung mit Docetaxel erneut ansprechen könnte, als auch Patienten, bei denen der Therapieerfolg von Docetaxel noch nicht beurteilt werden kann – insbesondere während der ersten Docetaxel-Zyklen ist die Beurteilung des Behandlungserfolges anhand von PSA-Werten mit großen Unsicherheiten behaftet –, sowie Patienten, deren Erkrankung nicht ausreichend auf die Behandlung mit Docetaxel angesprochen hat.

Da Docetaxel bisher als einzige der in der praktischen Anwendung bewährten Therapie einen Überlebensvorteil gezeigt hat, entspricht die Weiterbehandlung mit Docetaxel derjenigen Patienten des Anwendungsgebiets, deren Erkrankung bereits auf Docetaxel angesprochen hat, sowie derjenigen Patienten, bei denen der Behandlungserfolg noch nicht beurteilt werden kann, dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Für diejenigen Patienten des Anwendungsgebietes, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, entspricht die Behandlung mit Glucocorticoiden (Dexamethason, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon) sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie) dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Der unterschiedlichen Therapiesituation dieser beiden vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen Rechnung tragend, wurde eine Zweiteilung der Populationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. September 2011 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

"Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie gilt auch für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge").

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ist die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie).

Als "Best Supportive Care" wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet."

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Unterausschuss Arzneimittel am 28. September 2011 hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 20. März 2012 festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie "Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon" für Patienten gilt, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge"), jedoch nicht für Patienten, die während einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind. Für diese Patienten wird Docetaxel nicht mehr als geeignete Therapieoption angesehen. Für diese Patienten ist "Best Supportive Care" die zweckmäßige Vergleichstherapie.

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 4 - 6.

2.2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung: ca. 6300 Patienten

Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. In Entsprechung zu der Berechnung der Patientenzahlen im Rahmen des G-BA-Beschlusses über die Nutzenbewertung von Abirateronacetat vom 29. März 2012 wird für das Jahr 2009 von einer Anzahl von ca. 7.000 Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, ausgegangen. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der

Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherte Patienten, deren Anteil mit 10% angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 6300 Patienten als GKV-Zielpopulation verbleiben. Im Hinblick auf die Verteilung der GKV-Zielpopulation auf die beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichs-therapie, wird in Übereinstimmung mit dem G-BA-Beschluss über die Nutzen-bewertung von Abirateronacetat vom 29. März 2012 davon ausgegangen, dass 80 bis 90% der Patienten der "Best Supportive Care"-Patientengruppe zuzurechnen sind und 10 bis 20% der Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Patientengruppe.

2.2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Anwendung von Cabazitaxel sollte auf Einrichtungen beschränkt sein, die auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisiert sind, und sollte nur durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt erfolgen (Fachinformation Jevtana[®], Abschnitt 4.2). Besondere Sorgfalt bei der Indikationsstellung ist bei Patienten mit ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status größer 1 anzuwenden. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.2.4. Therapiekosten

(Stand Lauer-Taxe 01.März 2012)

Berechnungsgrundlage

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Anhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) dosiert werden, wird ein männlicher Standardpatient mit 1,78 m Körpergröße und 83 kg Körpergewicht (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) und einer Körperoberfläche von 2,0 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) zugrunde gelegt.

Behandlung mit Cabazitaxel

Den Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Behandlungsdauer werden die Angaben der Fachinformation Jevtana[®], April 2011, zugrunde gelegt. Als Verbrauch pro Behandlungszyklus wird ein Bedarf von 50 mg Cabazitaxel pro Zyklus bei der empfohlenen Standarddosierung von 25 mg/m² angenommen.

Behandlung mit Glucocorticoiden

Prednisolon wird als wirtschaftlichstes der in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommenden Glucocorticoide (Prednison oder Prednisolon) bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" (Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon) bzw. der zweckmäßigen Vergleichs-therapie "Docetaxel-Retherapie" (Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) ausgewählt. Der Dosierung werden für die Anwendung in Kombination mit Cabazitaxel die Angaben der Fachinformation Jevtana[®], April 2011, zugrunde gelegt (10 mg/d); dem Behandlungsmodus (2 x täglich je 5 mg) die Angaben der Fachinformation für Docetaxel (Fachinformation Taxotere[®] 160 mg / 8 ml, Oktober 2011), da hierzu in der Fachinformation für Jevtana[®] keine Angaben gemacht werden. Der Dosierung für die Anwendung im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" wird die Dosierung von Dexamethason von 0,5 mg/d entsprechend den Angaben der S3-Leitlinie Prostatakarzinom zugrunde gelegt (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 09.2011,

S. 176). Entsprechend den Angaben in der medizinischen Literatur gelten ca. 3,1 mg Prednisolon wirkungsäquivalent zu 0,5 mg Dexamethason, was auf eine Tagesdosis von 5 mg Prednisolon aufgerundet wird. Angaben zum Behandlungsmodus (1 x täglich) wurden dem BfArM-Mustertext für Prednisolon (Nr. prednisolon_oral_spcde_2003-07-14_003a, Juli 2003) entnommen. Der Dosierung und dem Behandlungsmodus von Prednisolon im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Docetaxel-Retherapie" werden die Angaben der der Fachinformation Taxotere® 160 mg / 8 ml, Oktober 2011, zugrunde gelegt (2 x täglich je 5 mg/d). Für Prednisolon 5 mg ist ein Festbetrag von 14,61 € (AVP) für 100 Tabletten (größte Packung) festgesetzt.

Behandlung mit Docetaxel

Den Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Behandlungsdauer werden die Angaben der Fachinformation für Taxotere® 160 mg / 8 ml, Oktober 2011, zugrunde gelegt. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Als Verbrauch pro Behandlungszyklus wird ein Bedarf von 150 mg Docetaxel bei der empfohlenen Standarddosierung von 75 mg/m² angenommen. Wirtschaftlichstes Fertigarzneimittel für diesen Bedarf ist Docetaxel Hospira® 10 mg / ml (160 mg).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. Kontrolle der Blut- oder Leberwerte) anfallende Kosten werden nicht berücksichtigt.

a) Patientengruppe "Best Supportive Care"

Für die Behandlung mit Cabazitaxel im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" werden als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen die in der Fachinformation Jevtana®, April 2011, aufgeführte intravenöse Prämedikation mit einem Antihistaminikum, einem Kortikosteroid und einem H2-Antagonisten berücksichtigt, sowie die antiemetische Prophylaxe und die für bestimmte Patientengruppen empfohlene primäre Prophylaxe mit einem G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor).

Prämedikation Antihistaminikum:

Das wirtschaftlichste Antihistaminikum-Fertigarzneimittel zur intravenösen Anwendung der in der Fachinformation bzw. im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Wirkstoffe Dexchlorpheniramin (5 mg), Diphenhydramin (25 mg), Clemastin (5 mg) oder Dimetinden (4 mg) ist Diphenhydramin Hevert® (17,5 mg Diphenhydramin pro Ampulle; Bedarf von 2 Ampullen je Anwendung). Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für 300 Ampullen (größte Packung) beträgt 137,60 €; nach Abzug der Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V (2,05 €; 16,70 €) = 118,85 €; Kosten je Anwendung (2 Ampullen) = 0,79 €.

Prämedikation Kortikosteroid:

Als Glucocorticoid wird der in der Fachinformation beispielhaft aufgeführte Wirkstoff Dexamethason (8 mg) gewählt. Für Dexamethason 8 mg ist ein Festbetrag von 19,56 € (AVP) für 10 Ampullen (größte Packung) festgesetzt; nach Abzug der Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V (2,05 €; 0,72 €) = 16,79 €; Kosten je Anwendung = 1,68 €.

Prämedikation H2-Antagonist:

Das wirtschaftlichste H2-Antagonist-Fertigarzneimittel zur intravenösen Anwendung der infrage kommenden Wirkstoffe (Cimetidin 415 mg (Standarddosierung 5 mg/ kg KG) oder Ranitidin 50 mg) ist Ranitidin ratiopharm® 50 mg / 5 ml Injektionslösung. Der AVP für 5 Ampullen (größte Packung) beträgt 14,54 €; nach Abzug der Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V (2,05 €; 0,20 €) = 12,29 €; Kosten je Anwendung = 2,46 €.

Antiemetische Prophylaxe:

Für die üblicherweise zur antiemetischen Prophylaxe eingesetzte Wirkstoffgruppe der Serotonin-5-HT3-Antagonisten ist ein Festbetrag von 255,23 € (AVP) für 30 Tabletten (größte Packungsgröße) zu je 8 mg Ondansetron festgesetzt; nach Abzug der Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (2,05 €; 19,36 €) = 233,82 €; Kosten je Behandlungszyklus (10 x 8 mg entsprechend der Fachinformation Zofran®, Februar 2011) = 77,94 €.

Prophylaxe mit einem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF):

Eine primäre Prophylaxe mit einem G-CSF sollte entsprechend den Angaben der Fachinformation Jevtana®, April 2011, bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die klinische Hochrisikofaktoren (Alter über 65 Jahre, schlechter Allgemeinzustand, vorhergehende Episoden febriler Neutropenie, intensive vorhergehende Strahlentherapie, schlechter Ernährungszustand oder andere schwerwiegende Komorbiditäten) aufweisen, aufgrund deren sie für häufigere durch eine lang anhaltende Neutropenie bedingte Komplikationen prädisponiert sind. Das wirtschaftlichste G-CSF-Fertigarzneimittel der infrage kommenden Wirkstoffe Filgrastim oder Lenograstim für einen Bedarf pro Anwendung von 38,4 Mio. I.E. Lenograstim (Standarddosierung 19,2 Mio. I.E. / m² KOF, Fachinformation Granocyte® 34 Millionen IE/ml, April 2011) bzw. von 41,5 Mio. E. Filgrastim (Standarddosierung 0,5 Mio. E. / kg KG, Fachinformation Neupogen® 48 Mio. E., März 2011) ist Filgrastim Hexal 48 Mio. E. Der AVP für 5 Stück (größte Packung) beträgt 964,99 €; nach Abzug der Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V (2,05 €; 50,33 €) = 912,61 €; Kosten je Anwendungstag = 182,52 €.

Da die Behandlung nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen wird und nicht für die Grundgesamtheit der Patientengruppe "Best Supportive Care", werden die Kosten für eine Primärprophylaxe mit einem G-CSF bei der Berechnung der Jahrestherapie-kosten nicht berücksichtigt.

b) Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie"

Für die Behandlung mit Cabazitaxel im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie "Docetaxel-Retherapie" werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt. Die Fachinformationen für Jevtana® und Taxotere® machen zwar unterschiedliche Angaben zu den im Rahmen der Prämedikation und der antiemetischen/antineutropenischen Prophylaxe anzuwendenden Wirkstoffe, dieser Unterschied lässt sich jedoch anhand der Art und Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen und Nebenwirkungen nicht auf eine unterschiedliche medizinische Notwendigkeit zurückführen. Da Cabazitaxel und Docetaxel der gleichen Substanzklasse angehören und über einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus verfügen, wird bezogen auf die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen die Vergleichbarkeit beider Wirkstoffe vorausgesetzt.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff: Cabazitaxel - Gemeinsamer Bundesausschuss

Page 1 of 3

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Cabazitaxel

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cabazitaxel
- **Handelsname:** Jevtana®
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.01.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2012
- **Beschlussfassung:** Ende März 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-04-15-D-003)

- [Modul 1 \(431,0 kB\)](#)
- [Modul 2 \(62,2 kB\)](#)
- [Modul 3 \(551,1 kB\)](#)
- [Modul 4 \(1,1 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(568,9 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2012
- **Mündliche Anhörung:** 21.02.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Cabazitaxel - 2011-04-15-D-003*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(49.5 kB\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.02.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cabazitaxel - 2011-04-15-D-003*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.02.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.02.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Fußzeile

Stand: 16.01.12 [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 21.02.2012 von 9 Uhr bis 10:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cabazitaxel**

Stand: 15.02.2012

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
 - Durchführung der Nutzenbewertung für die Docetaxel-Retherapie-Population
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
 - Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
 - Best-Supportive-Care-Population
 - Docetaxel-Retherapie-Population
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
 - Verteilung der Zielpopulation auf die Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 5) **Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	06.02.2012
Astellas Pharma GmbH	05.02.2012
Bayer Vital GmbH	06.02.2012
Bristol- Myers Squibb GmbH & Co KGaA	06.02.2012
Bund der pharmazeutischen Industrie	06.02.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	07.02.2012
Deutsche Krebsgesellschaft	15.02.2012
Janssen- Cilag GmbH	06.02.2012
Roche Pharma AG	06.02.2012
Sanofi Aventis GmbH	06.02.2012
Takeda Pharma GmbH	06.02.2012
Verband der forschenden Pharmaunternehmen	06.02.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Name	Organisation	Anmeldung
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herr Prof. Dr. Mühlbauer	14.02.2012
	Herr PD. Dr. Fetscher	14.02.2012
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI)	Herr Dr. Frick	09.02.2012
	Frau Lietz	09.02.2012
Deutsche Krebsgesellschaft	Herr PD. Dr. Honecker	15.02.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Herr Prof. Dr. Wörmann	31.01.2012
Janssen-Cilag GmbH	Frau Dr. Donatz	14.02.2012
	Herr Dr. Fleischmann	14.02.2012
Sanofi Aventis GmbH	Herr Prof. Dr. Paar	08.02.2012
	Herr Dr. Aguirre	08.02.2012
	Herr Dr. Sievert	08.02.2012
	Frau Dr. Rosenfeld	08.02.2012
Verband der forschenden Pharmaunternehmen (vfa)	Herr Dr. Thom	07.02.2012
	Herr Dr. Dintsios	07.02.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	05.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel (Jevtana®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.32/ 33	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Thema Docetaxel-Refraktärität</p> <p>Amerkung: Im Zusammenhang mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie betont Sanofi-Aventis, dass bei Patienten in der Zweitlinienchemotherapie Docetaxel aufgrund von Therapierefraktärität keine Option mehr darstellt und dass nahezu alle Patienten nach Docetaxel-Therapie im Verlauf der Erkrankung Docetaxel-refraktär werden. Als Konsequenz wird Docetaxel im Dossier nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt. Das IQWiG stellt in der Dossierbewertung hierzu fest: „Insbesondere dem Argument des pU zum natürlichen Krankheitsverlauf und der damit verbundenen Docetaxel-Refraktärität kann hierbei nicht gefolgt werden. Docetaxel-Refraktärität ergibt sich aus Sicht des Instituts nicht durch den späteren Progress gemäß dem natürlichen Krankheitsverlauf (nach</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vom zugelassenen Anwendungsgebiet ausgegangen. Bei den vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten handelt es sich um Patienten, mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. Zu Verträglichkeit oder Erfolg der Behandlung mit Docetaxel werden keine näheren Angaben gemacht. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet von einem im Hinblick auf den Behandlungserfolg von Docetaxel heterogenen Patientenkollektiv auszugehen. Es umfasst sowohl Patienten, bei denen Docetaxel zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung geführt hat und deren Erkrankung auf eine weitere Behandlung mit Docetaxel erneut ansprechen</p>

		<p>Docetaxel-Therapie), sondern durch einen ggf. deutlich früheren Progress, der trotz Docetaxel-Therapie auftritt. Zusammenfassend weicht der pU somit von der Festlegung des G-BA ab.“ (Dossierbewertung Cabazitaxel, S.32/ 33)</p> <p>Kommentar Sanofi-Aventis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wie das IQWiG selbst in den Dossierbewertungen zu Cabazitaxel und Abirateronacetat feststellt, lassen sich keine konsentierten zeitlichen Schwellenwerte ableiten, ab welchem Zeitpunkt nach Progress man sicher von einer Docetaxel-Refraktärität ausgehen kann. (Dossierbewertung Cabazitaxel S. 32) Das Vorliegen einer Refraktärität ist umso sicherer, je kürzer der Zeitraum zwischen letzter Docetaxel-Gabe und Progress ist. Im klinischen Versorgungsalltag wird von Refraktärität ausgegangen, wenn es innerhalb von 3 – 6 Monate nach letztem Docetaxel- Zyklus zum Progress kommt. (Heidenreich 2010, Heidenreich 2011) <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  Heidenreich 2010 </div> <div style="text-align: center;">  Heidenreich 2011 </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> - Vom IQWiG missverstanden wurde offensichtlich die Aussage, dass alle Patienten nach Docetaxel-Therapie aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs Docetaxel-refraktär werden und damit zeitlich verzögert zu potentiellen Cabazitaxel- Patienten werden. Diese Aussage bezieht sich nicht auf die Zeit 	<p>könnte, als auch Patienten, bei denen der Therapieerfolg von Docetaxel noch nicht beurteilt werden kann – insbesondere während der ersten Docetaxel-Zyklen ist die Beurteilung des Behandlungserfolges anhand von PSA-Werten mit großen Unsicherheiten behaftet –, sowie Patienten, deren Erkrankung nicht ausreichend auf die Behandlung mit Docetaxel angesprochen hat.</p> <p>Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best SupportiveCare"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.</p>
--	--	--	--

		<p>zwischen Progress und letzter Docetaxel-Gabe und damit auf einen möglichen Schwellenwert, sondern auf die Tatsache, dass Patienten im metastasierten Krankheitsstadium eines Prostatakarzinoms zu einem Zeitpunkt in ihrem Krankheitsverlauf auf Docetaxel nicht mehr ansprechen, also austherapiert sind. Dieser ganz überwiegende Anteil der Patienten, die eine 1st-Line-Chemotherapie auf Basis von Docetaxel erhalten haben, entwickelt unabhängig vom initialen Ansprechen im Verlauf einen Progress und benötigt potentiell eine andere weiterführende Therapie (Mottet 2010). In der Konsequenz sind diese Patienten potentielle Patienten für eine lebensverlängernde Therapie mit Cabazitaxel.</p>  <p>Mottet 2010</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des obigen Zitats in der Dossierbewertung zu Cabazitaxel. (Dossierbewertung Cabazitaxel, S.33/ 34)</p>	
<p>exemplarisch S. 23, 28, 33, 35, 55</p>	<p>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</p>	<p>Thema „Nicht-Einhaltung“ von Vorgaben des G-BA</p> <p>Anmerkung: An verschiedenen Stellen wird in der Dossierbewertung des IQWiG darauf hingewiesen, dass die Vorgaben des G-BA bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht eingehalten</p>	

		<p>wurden, unter Anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. 23: „Der pU unterschied nicht zwischen den bewertungsrelevanten Populationen und Subgruppen. Er nahm somit einen Zusatznutzen von Cabazitaxel für das komplette Anwendungsgebiet in Anspruch [...]“ - S. 28: „[...] von vornherein keine Unterteilung in Populationen vornahm und einen Zusatznutzen von Cabazitaxel für das komplette Anwendungsgebiet in Anspruch nahm.“ - S.33: „[...] weicht der pU somit von der Festlegung des G-BA ab.“ - S. 35: „Zudem wird die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel seitens des pU nicht berücksichtigt und somit keine Evidenz hierzu selektiert/ identifiziert.“ - S.55: „Der pU folgt in seiner Darstellung nicht der vom G-BA vorgeschlagenen Einteilung der Zielpopulation in 2 Populationen (best supportive care Population und Docetaxel-Retherapie- Population) mit der dafür jeweils geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU setzt auf Basis seiner Interpretation der Zulassungsindikation [...] nur Mitoxantron im Sinne einer palliativen Therapie als Vergleichstherapie an.“ <p>Kommentar Sanofi-Aventis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wie im obigen Kommentar dargestellt, geht 	<p>Für Patienten, die nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind und</p>
--	--	--	---

		<p>Sanofi-Aventis davon aus, dass der überwiegende Anteil der Docetaxel-vortherapierten Patienten im Verlauf der Erkrankung Docetaxel-refraktär wird. Die Darstellung des Zusatznutzens bezieht sich daher auf die Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommen. Im Dossier wird betont, dass es sich dabei um Patienten in der Zweitlinientherapie handelt. Dem gemäß sind Patienten, die noch auf Docetaxel ansprechen und ggf. intermittierend mit Docetaxel behandelt werden, Patienten einer Erstlinienchemotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - In einem ersten Beratungsgespräch beim G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde Best supportive care als zweckmäßige Vergleichstherapie abgelehnt. Nach einer Beratung durch das IQWiG wurde das Fristende für die Einreichung des Dossiers gemäß Verfahrensordnung für den 15.10.2011 festgesetzt. Am 28.09.2011 erhielt Sanofi-Aventis ein Schreiben des G-BA, dass für eine Patientengruppe, die noch mit Docetaxel behandelt werden kann, Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wird und für die Gruppe der Docetaxel-refraktären Patienten Best supportive care. Das erste Beratungsergebnis verstehen wir als generelle Aussage zum mHRPC. Diese lässt jedoch unberücksichtigt, dass die Zulassungsindikation von Cabazitaxel 	<p>für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§35a Abs.1 Satz 5 SGB).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet die "Best Supportive Care"-Patientengruppe als eigentliche Zielpopulation von Cabazitaxel und macht für die Patientengruppe der "Docetaxel-Retherapie" keinen Zusatznutzen geltend (vgl. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Cabazitaxel am 21.02.2012).</p>
--	--	---	---

		<p>wesentlich die Patienten umfasst, für die Docetaxel keine zweckmäßige Therapieoption mehr darstellt. Der Krankheitsverlauf dieser Patienten zeigt, dass ihr metastasiertes Tumorleiden auf Docetaxel nicht mehr anspricht. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis würde Docetaxel für diese Gruppe von Patienten nicht unerhebliche Nebenwirkungen verursachen, ohne dass dies durch einen zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt wäre.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten zu berücksichtigen, dass der Wortlaut auf Grund der sehr kurzfristigen Information durch den G-BA nicht mehr durchgängig geändert werden konnte, da die Umsetzung in allen Modulen zusammen mit aufwändigen Formatierungs- und Zitierungsvorschriften in dieser kurzen Zeit nicht zu bewerkstelligen ist. Als Konsequenz wurde im Dossier von Mitoxantron in Kombination mit Prednison/ Prednisolon weiterhin als beste verfügbare Zweitlinientherapie und damit im Sinne des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie gesprochen.</p> <p>Der technisch spätestmögliche Redaktionsschluss für das Frühbewertungsdossier war der 16.09.2011, die Information über die Änderung der Entscheidung über die 2nd-Line-Therapie erfolgte am 30.09.2011.</p>	
S. 6, S. 24, S. 26, S.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Thema „Hinweis auf“ statt „Beleg für“</p> <p>Als Ergebnis der Nutzenbewertung der Best Supportive Care Population attestiert das IQWiG für</p>	Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Diese Einstufung trägt

<p>27, S. 28</p>		<p>Cabazitaxel maximal Hinweise z.B. für einen Zusatznutzen: „Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz (eine Studie) konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, [...]“</p> <p>Kommentar Sanofi-Aventis:</p> <p>Laut IQWiG Methodenpapier 4.0 ist es eine regelhafte Anforderung mehr als eine Studie vorzulegen um die Aussage „Beleg“ zu erreichen (Tabelle 2: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage, IQWiG Methodenpapier 4.0, S. 38). Das IQWiG verweist jedoch im Ausnahmefall auf die im CPMP Points to consider on Application with one pivotal study (CPMP/EWP/2330/99) aufgeführten besonderen Anforderungen nachdenen mit lediglich einer Studie ein Nutzenbeleg abgeleitet werden kann: „Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen“ [CPMP Points to consider on Application with one pivotal study (CPMP/EWP/2330/99)] (IQWiG Methodenpapier 4.0, S. 38)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>IQWiG Methodenpapier 4.0</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Points to consider.pdf</p> </div> </div> <p>Mit Bezug auf die CPMP Points to consider on</p>	<p>Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen Rechnung. Der Nutzenbewertung liegt nur eine Studie, die TROPIC-Studie, zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der TROPIC-Studie wird als zu gering für einen "Beleg" eingestuft. Eine weitere Unsicherheit besteht in Bezug auf die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich der Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da zum einen in die TROPIC-Studie sowohl Patienten, die der "Best Supportive Care"-Population zuzurechnen sind, als auch Patienten, für die möglicherweise eine Docetaxel-Retherapie infrage gekommen wäre, eingeschlossen waren und zum anderen im Vergleichsarm regelhaft Mitoxantron eingesetzt wurde, eine zytotoxische Therapie, die im Rahmen der "Best Supportive Care" eine individuelle Therapieoption darstellen kann, die jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten anzuwenden ist. Eine Unter- oder Überschätzung des Therapieeffekts von Cabazitaxel für den Endpunkt "Gesamtüberleben" erscheint in diesem Zusammenhang zwar unwahrscheinlich, da für Mitoxantron in der vorliegenden Therapiesituation bisher keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt wurde; in Bezug auf die Bewertung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist jedoch von einer</p>
----------------------	--	--	--

	<p>Application with one pivotal study (CPMP/EWP/2330/99) ist festzustellen, dass die Beantragung der Zulassung auf der Basis einer konfirmatorischen Phase III Studie von den Zulassungsbehörden akzeptiert wird und keine generelle Erfordernis für 2 konfirmatorische Phase III Studien gesehen wird.</p> <p>Insbesondere im onkologischen Bereich referenziert die gerade aktualisierte Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (EMA/CHMP/205/95/rev. 4) auf die Points to consider zu pivotalen Studien unter dem Punkt 3. Legal Basis. Daran lässt sich auch die Bedeutung dieses Papiers für die grundsätzliche Aussage zum Umfang/Anzahl erforderlicher konfirmatorischer Studien für die Zulassung ersehen.</p> <div data-bbox="667 858 734 922" data-label="Image"> </div> <p>Guideline anticancer products.pdf</p> <p>Bisher sind keine formalen Anforderungen im regulatorischen Bereich definiert worden, 2 oder mehr pivotale Phase III-Studie im Studienprogramm durchzuführen.</p> <p>Vielmehr wird als grundlegende Anforderung, die in diesem Papier adressiert ist, 1 kontrollierte Phase III-Studie mit statistisch signifikanten und klinisch relevanten Studienergebnissen gefordert.</p> <p>Für den Fall, dass der konfirmatorische Beleg durch eine pivotale Studie erbracht wird, muss die Studie den Kriterien genügen, die in den Points to consider</p>	<p>deutlichen Unterschätzung der Toxizität von Cabazitaxel im Vergleich zu "Best Supportive Care" auszugehen.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Auswertung inklusive der Patienten, die nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Krebstherapie aufnahmen) von einem erhöhtem Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ausgegangen. Eine Abschwächung der Aussagekraft wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" jedoch nicht vorgenommen, da nach Sichtung der Daten zu weiteren nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzten Krebstherapien eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheint.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität, in der die Patienten durchschnittlich älter, in schlechterem Allgemeinzustand und mit mehr Komorbiditäten belastet sind.</p>
--	--	---

		<p>festgelegt wurden, wie interne und externe Validität, klinische Relevanz, statistische Signifikanz, Datenqualität sowie -konsistenz.</p> <p>Mit der Erteilung der Zulassung für Jevtana erkennen die europäische Arzneimittel-Agentur EMA sowie die Zulassungsbehörden der europäischen Mitgliedsstaaten an, dass die konfirmatorische Phase III-Zulassungsstudie TROPIC diesen Kriterien ausreichend genügt und damit die Anforderungen an den Umfang der klinischen Prüfung voll umfänglich erfüllt.</p> <p>Aus medizinischer Sicht wäre eine zweite RCT Studie mit einem Kontrollarm BSC in dieser Patientenpopulation als unethisch zu betrachten und daher undurchführbar, da Patienten im Kontrollarm ein signifikanter Überlebensvorteil vorenthalten werden würde. Es ist daher davon auszugehen, dass eine zweite Studie sowohl durch die Zulassungsbehörden als auch durch die Ethikkommission nicht genehmigt werden würde.</p> <p>Würde das IQWiG kategorisch auf dem konfirmatorischen Nachweis aus 2 RCT bestehen, wäre es in dieser und anderen onkologischen Indikationen generell nicht möglich, die Aussagekraft „Beleg“ zu erreichen.</p> <p>Es ist also festzustellen, dass der regelhaften IQWiG Bedingung, 2 RTC Studien vorzulegen, um die Aussage „Beleg“ bestätigt zu bekommen, in diesem Fall aus ethischen Gründen nicht nachzukommen ist, jedoch die vom IQWiG aufgeführte Ausnahmeregelung in Kraft tritt, deren Kriterien, bestätigt durch die EMA Zulassung, durch TROPIC</p>	
--	--	---	--

		<p>erfüllt wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Änderung der Beleglage von „Hinweis“ auf einen Zusatznutzen zu „Beleg“ auf einen Zusatznutzen. Da eine Einschränkung der Population auf Patienten ≥ 65 Jahre nicht gerechtfertigt ist (siehe unten), muss sich die Änderung auf die Gesamtpopulation Best Supportive Care beziehen.</p>	
S. 15 ff.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Thema Verzerrungspotential des Endpunktes „Gesamtüberleben“</p> <p>Anmerkung: Obgleich die IQWiG- Bewertung für die TROPIC-Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene konstatiert, wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes Gesamtüberleben als „hoch“, auf Ebene der Nebenwirkungen (UE, UE CTCAE Grad ≥ 3, schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE) hingegen als „niedrig“ eingestuft [Dossierbewertung A11-24, Seiten 15ff].</p> <p>Die Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch begründet der Report mit unterschiedlichen Folgetherapien, denen die Patienten sich nach Beendigung der Studienmedikation unterzogen hatten sowie mit dem offenen Studiendesign: „Die Sichtung der Studiendaten zeigt, dass Patienten, die nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine</p>	<p>Aufgrund des offenen Studiendesigns wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Auswertung inklusive der Patienten, die nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Krebstherapie aufnahmen) von einem erhöhtem Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ausgegangen. Eine Abschwächung der Aussagekraft wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" jedoch nicht vorgenommen, da nach Sichtung der Daten zu weiteren nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzten Krebstherapien eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheint.</p>

		<p>andere Krebstherapie aufnahmen, in der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben enthalten sind. Auch aufgrund des offenen Studiendesigns wird dies seitens des Instituts als ein potenzieller Verzerrungsaspekt für diesen Endpunkt interpretiert.“ [Dossierbewertung A11-24, Seiten 16].</p> <p>Kommentar Sanofi: An dieser Stelle ist anzumerken, dass die in eher abwertender Konnotation beschriebene Tatsache, dass alle Patienten in die Bewertung eingegangen sind, tatsächlich eine sehr positive Tatsache beschreibt, nämlich dass die Studie nach dem Intention-To-Treat (ITT) Prinzip ausgewertet wurde. Dieses Vorgehen entspricht dem State of the Art“ der Auswertung von Überlegenheitsstudien und war prädefiniert. Letzteres ist sowohl dem statistischen Auswertungsplan wie auch der Publikation selbst zu entnehmen [De Bono et al. 2010; 376: 1150], erschließt sich mithin nicht erst nach „Sichtung der Studiendaten“. Ausweislich der Allgemeinen Methoden des IQWiG dient die Auswertung nach ITT gerade der Verminderung eines Bias: „Zur Verminderung von Attrition Bias kann in Studien, die eine Überlegenheit zeigen wollen, das Intention-to-Treat-Prinzip eingesetzt werden, das besagt, dass alle randomisierten Probanden in der Analyse berücksichtigt werden, und zwar in der durch die Randomisierung zugeordneten Gruppe, unabhängig von Protokollverletzungen“ [IQWiG: Allgemeine Methoden, Version 4, S. 144].</p>	
--	--	--	--



De Bono 2010



**IQWiG_Methode
_Version_4_0.pdf.**

Als zentral für die Bewertung des Verzerrungspotenzials bei offenem Studiendesign nennen die Allgemeinen Methoden die Anwendung des ITT-Prinzips, ein adäquates Concealment, sowie eine verblindete Zielgrössenerhebung bzw. bei deren Fehlen die Verwendung möglichst objektiver, nicht durch den Untersucher zu beeinflussender Zielgrößen: „Falls eine verblindete Zielgrössenerhebung nicht möglich ist, sollte ein möglichst objektiver Endpunkt gewählt werden, der in seiner Ausprägung und in der Stringenz der Erfassung so wenig wie möglich durch denjenigen, der den Endpunkt (unverblindet) erhebt, beeinflusst werden kann.“ [IQWiG: Allgemeine Methoden, Version 4, S. 119].

In einer Arbeit von Wood et al. kommt man zu dem Ergebnis, dass Überleben als objektiver Endpunkt als stabil gegenüber Verzerrung zu betrachten ist: “For all cause mortality and other objectively assessed outcomes, there was little change in the estimated effects of allocation concealment and blinding...” [Wood L et al. 2008].



Wood 2008

Neben der bereits angesprochenen Verfolgung des ITT-Prinzips wurde auch die Anforderung der verblindeten Gruppeneinteilung bei der vorliegenden Studie durch zentrale Randomisierung mittels computergenerierter Randomisierungssequenz erfüllt. Ferner ist der zur Rede stehende Endpunkt des Gesamtüberlebens zweifelsfrei als ein objektiver Endpunkt einzustufen, der „so wenig wie möglich durch denjenigen, der den Endpunkt (unverblindet) erhebt, beeinflusst werden kann.“

Anmerkung:

Der zweite vom IQWiG diskutierte mögliche Auslöser einer Verzerrung auf Ebene des Endpunktes Gesamtüberleben waren die ungleich verteilten Folgetherapien, die das IQWiG in der Tabelle 17 der Dossierbewertung A11-24 aufgelistet hat (Sanofi-Aventis 2010, CSR Tabelle 17).



Tabelle 17 CSR
Cabazitaxel

Hier zeigt sich eine häufigere Verwendung von Folgetherapien im Mitoxantronarm gegenüber dem Cabazitaxelarm. Dies gilt auch für Docetaxel, also die einzige Substanz, für die (im Kontext der Erstlinientherapie) eine Lebensverlängerung

		<p>nachgewiesen ist. Auch alle anderen zytostatischen Therapien, mit Ausnahme von Mitoxantron, das naturgemäß nach Abschluß der Studienmedikation kaum mehr eingesetzt wurde, wurden im Mitoxantronarm der Studie häufiger eingesetzt. Das IQWiG beurteilt dies wie folgt: „Die Verteilung der eingesetzten zusätzlichen Krebstherapien lässt aber eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheinen. Aus diesem Grund wurde die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für das Gesamtüberleben nicht wegen des hohen Verzerrungspotenzials von Hinweis auf Anhaltspunkt herabgestuft.“</p> <p>Kommentar Sanofi: Letztlich kommt also auch das IQWiG zu dem Ergebnis, dass die Ergebnissicherheit der Aussage durch das offene Design für den Endpunkt Gesamtüberleben in der TROPIC-Studie nicht herabzustufen ist. Obwohl wir dieser abschließenden Einschätzung zustimmen, halten wir die Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den o.g. Gründen für nicht gerechtfertigt; die Verteilung der Folgetherapien lässt zudem eher eine Unterschätzung des positiven Effektes von Cabazitaxel auf das Gesamtüberleben vermuten.</p> <p>An dieser Stelle sei nochmals dargelegt, dass eine effektive Verblindung bei der vorliegenden TROPIC-Studie bzw. Fragestellung grundsätzlich nicht möglich war; eine wirksame Verblindung von Patienten und Behandlern war ausgeschlossen aufgrund der erheblichen qualitativen und quantitativen</p>	
--	--	---	--

		Unterschiede der spezifischen Nebenwirkungen von Carbazitaxel und Mitoxantron.	
ab S. 21	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Thema Subgruppen \leq 65 Jahre:</p> <p>Grundsätzlich fordert die Guideline on Summary on Product Characteristics in den relevanten Abschnitten (z.B. Dosierungsangaben, Vorsichtsmaßnahmen, Nebenwirkungen oder Pharmakokinetische Eigenschaften) spezielle Angaben zu älteren Patienten, wenn erforderlich, aufzuführen. Um dieser Forderung nachzukommen, müssen die erhobenen klinischen Daten dahingehend ausgewertet werden, Aussagen zu älteren Patienten treffen zu können. Damit werden besondere Aspekte der Anwendung eines Arzneimittels bei älteren Patienten abgedeckt. Jedoch werden damit nicht zwangsläufig gesonderte Aussagen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels in der Anwendung bei besonderen Patientenpopulationen getroffen. (European Commission 2009)</p> <p>Die Spezifizierung der Altersgruppe „Ältere Patienten“ erfolgt standardmäßig für das Alter \geq 65 Jahre. Diese Spezifizierung der Altersgruppe leitet sich von der Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (ICH Topic E7) ab und wurde in der Auswertung der klinischen Daten im Clinical Study Report der TROPIC- Studie entsprechend berücksichtigt.</p>	Der G-BA folgt bei seiner Bewertung des Nutzens von Cabazitaxel für die Patientengruppe "Best Supportive Care" nicht der Unterteilung der Patientengruppe in Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, und in Patienten, die 65 Jahre oder älter sind.

Nach der Note for Guidance sind ältere Patienten definiert als Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre. Somit ergibt sich für die Einteilung von Subgruppen nach dem Altersprinzip die Grenze von 65 Jahren. (EMA 1994)



smpc_guideline_rev2_en.pdf



Guidance Geriatrics.pdf

Ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen alleine basierend auf einer Trennung der Patientenpopulation nach Altersgruppen erscheint medizinisch nicht gerechtfertigt. Auch die aktuellen NCCN Guidelines (Version 1.2012 Senior Adult Oncology, NCCN 2011) sehen keinen altersassoziierten Unterschied in der Cabazitaxelwirksamkeit.



NCCN senior adult oncology V1.12.pdf

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Patienten beider Altersgruppen in gleichem Maße von einer Therapie mit Cabazitaxel profitieren. Die mediane Überlebenszeit in Monaten betrug für die Cabazitaxel-Gruppe ≥ 65 Jahre 15,0 [13,6;17,3], für die Cabazitaxel-Gruppe < 65 Jahre 15,1 [13,9;16,5].

Signifikanzniveau Interaktionstest $\alpha=0,2$

Das IQWiG wählt als Signifikanzniveau für den Interaktionstest $\alpha=0,2$. Dies ist ungewöhnlich hoch und damit ein sehr/zu strenges Kriterium, das nicht belegt wird.

Selbst das IQWiG-Methodenpapier (Version 4) fordert dies nicht:



IQWiG_Methode
_Version_4_0.pdf

Es gibt lediglich eine Empfehlung für ein Signifikanzniveau zwischen 0,1 und 0,2 und die Festlegung, dass bei einem p-Wert $\geq 0,2$ stets Homogenität angenommen wird.

Auch aus keiner der in diesem Kontext zitierten Publikationen (Glaziou 2002, Higgins 2002, Higgins 2003, Jackson 2005)



Glasziou_PP_2002.p
df



Higgins_JPT_2002.p
df



Higgins_JPT_2003.p
df



Jackson_D_2006.pdf

kann ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,2$ abgeleitet

		<p>werden - im Gegenteil: diese Publikationen weisen sogar explizit darauf hin, dass eine Erhöhung des Signifikanzniveaus von $\alpha=0,05$ das Powerproblem nicht lösen kann.</p> <p>Die Arbeit von Koch (2000)</p>  <p>Koch_A_2000.pdf</p> <p>diskutiert zwar im Meta-Analysen-Kontext eine a-priori zu definierende p-Wert-Grenze von 0,2 oder sogar höher, aber auch hier erfolgt weder eine Herleitung bzw. Begründung für $\alpha=0,2$, noch wird auf die daraus resultierende Erhöhung des Risiko für falsch-positive Hinweise auf Heterogenität eingegangen.</p> <p>Die Cochrane-Collaboration diskutiert in ihrem Handbuch (http://www.cochrane-handbook.org/) zwar auch eine Erhöhung des Signifikanzniveaus – allerdings in Einzelfällen und dann auf $\alpha=0,1$:</p> <p>“This is also why a P value of 0.10, rather than the conventional level of 0.05, is sometimes used to determine statistical significance.</p> <p>Die Behörden sehen keine Erhöhung des üblichen Signifikanzniveaus von $\alpha=0,05$ vor (EMEA 1998, ICH E9 Biostatistik-Guideline)</p>	
--	--	--	--



ICH-E9.pdf (217
KB)

– wie übrigens auch das IQWiG in seinen früheren Versionen (1 und 2) des Methodenpapiers.

Darüber hinaus wird in der Literatur (Cook 2004, Wang 2007) gefordert, dass neben einem signifikanten p-Wert, der Berücksichtigung des Problems des multiplen Testens (s.u.) auch eine biologische Plausibilität für einen Subgruppeneffekt vorhanden sein muss:



Cook et al.



Wang et al.

Dies ist hier ebenfalls nicht der Fall.

Verzerrungspotential in Subgruppenanalysen

In der TROPIC-Studie wurden die Patienten nach ECOG-Performance Status (PS 0-1/2) und Messbarkeit der Erkrankung (ja/nein) stratifiziert auf die Behandlungen CBZ+P bzw. MTX+P randomisiert. Innerhalb dieser Strata ist damit die Randomisierung zur Vermeidung von Imbalancen prognostischer

Faktoren voll wirksam. Das IQWiG bezeichnet zu Recht in seinen 'Allgemeinen Methoden' (Version 4.0, S. 122) diese Art der Subgruppenanalysen als 'Goldstandard'.

Eine Aufteilung in die beiden Alterssubgruppen \leq 65 Jahre dagegen kann durchaus von derartigen Imbalancen beeinträchtigt sein - die Randomisierung schützt davor nicht in dem Maße, wie das bei den o. g. stratifizierenden Faktoren der Fall ist (s. Cui et al 2002), so dass bei dieser Art von Subgruppenanalysen durchaus ein Verzerrungspotential gegeben ist.



Cui_L_2002.pdf (139 KB)

In diesem Zusammenhang ist z. B. auffällig, dass in der Altersklasse \geq 65 das Verhältnis der Patientenzahlen CBZ+P/MTX+P = 245/215 ist, in der Altersklasse $<$ 65 dagegen 133/162, obwohl in dem Gesamtkollektiv die Balance nahezu perfekt ist (378/377).

Multiplizität der Interaktionstests

Im TROPIC-Studienbericht sind zum Gesamtüberleben 10 p-Werte von Interaktionstests angegeben (s. Tables 15, 16). Im Zusammenhang mit den IQWiG-Kriterien für Hinweis ($0.05 < p < 0.2$) bzw. Beleg ($p \leq 0.05$) für Heterogenität entsteht damit ein massives Multiplizitätsproblem, das sich wie folgt

abschätzen lässt:

Anzahl der Interaktionstests	1	2	3	5	10
Erwartete Anzahl falsch positiver Hinweise auf Heterogenität	0.2	0.4	0.6	1	2
Wahrscheinlichkeit für mindestens einen falsch positiven Hinweis* auf Heterogenität	0.20	0.360	0.488	0.672	0.893
Erwartete Anzahl falsch positiver Belege für Heterogenität	0.05	0.1	0.15	0.25	0.5
Wahrscheinlichkeit für mindestens einen falsch positiven Beleg* für Heterogenität	0.05	0.098	0.143	0.226	0.401

* unter der Annahme der Unabhängigkeit der Interaktionstests

Nun finden sich in TROPIC zum Gesamtüberleben nicht die erwarteten 2 sondern 3 von 10 Interaktionstests mit $p < 0.2$. Unter Annahme der Unabhängigkeit der Interaktionstests ist die zugehörige Überschreitungswahrscheinlichkeit für mindestens 3 falsch positive Hinweise auf Heterogenität mit 0.322 aber durchaus noch nicht auffällig niedrig.

In den ‚Allgemeinen Methoden‘ (Version 4.0, S. 121) des IQWiG ist dieses Problem wie folgt angesprochen:

- *„Multiples Testen: Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz*

erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt.“

Es ist damit nicht von der Hand zu weisen, dass es sich im Fall des Gesamtüberlebens bei dem Hinweis auf unterschiedliche Hazard Ratios (HR) in den beiden Altersklassen um eine zufallsbedingte Beobachtung handeln kann.

Statistische Power für Behandlungsvergleiche innerhalb von Subgruppen

Die Fallzahlplanung der TROPIC-Studie beruhte auf folgenden Annahmen:

- Hazard Ratio für das Gesamtüberleben: HR = 0.75
- Signifikanzniveau $\alpha = 0.05$ (zweiseitig).

Mit diesen Annahmen waren für den Log-Rank Test 511 Todesfälle erforderlich, um eine statistische Power von 90% zu erreichen (Sanofi-Aventis 2008, TROPIC-Studienprotokoll, S. 64).



CSP Tropic
V5.pdf (1 MB)

De facto lagen für die Endauswertung 513 Todesfälle vor, davon in der Altersklasse < 65 201 Todesfälle und in der Altersklasse ≥ 65 312 Todesfälle.

Auf Grundlage von 201 Todesfällen hätte die statistische Power in der Altersklasse < 65 nur noch 53% betragen - die Chance für ein signifikantes

		<p>Ergebnis in dieser Subgruppe wäre demnach kaum besser gewesen als beim Münzwurf.</p> <p>Dies macht deutlich, dass die TROPIC-Studie für einen separaten Nachweis eines Überlebensvorteils innerhalb der Altersklassen keine ausreichende statistische Power hatte. Behandlungsvergleiche innerhalb von Subgruppen haben damit rein explorative Bedeutung.</p> <p>Zusammenfassende Stellungnahme zu der Bewertung der Subgruppenanalysen</p> <p>Die 'Allgemeinen Methoden' (Ver. 4.0, S. 122) des IQWiG legen bzgl. der Interpretation von Subgruppenanalysen (SgA) in der oben dargelegten Situation nahe:</p> <p><i>„Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten unter Beachtung der drei oben angesprochenen Aspekte (Anm. Sanofi: SgA a priori nicht geplant, multiples Testen zahlreicher Sg, geringe Power, da SgA bei Planung nicht berücksichtigt) in Bewertungen einfließen und <u>nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren</u>; dies gilt umso mehr, falls das primäre Studienziel nicht erreicht wurde.“</i></p> <p>Es bleibt festzuhalten, dass in TROPIC das primäre Studienziel, d.h. der confirmatorische Nachweis, dass im Gesamtkollektiv für das Gesamtüberleben unter CBZ+P ein Vorteil gegenüber MTX+P besteht, erreicht wurde ($p < 0.0001$; HR = 0.70, 95%-KI: 0.59 - 0.83).</p>	
--	--	---	--

Heterogenität bzgl. Gesamtüberleben in Dossier A11-20 (Abirateronacetat)

Verwunderlich ist, dass die Heterogenität des HR für Gesamtüberleben zwischen den Altersklassen in dem durch das IQWiG parallel bearbeiteten Dossier A11-20 keine Erwähnung findet. Zwar hat Sanofi keinen Zugang zu den Individualdaten der Studie COU-AA-301, die in Modul 4 auf S. 106 in Tabelle 4-G veröffentlichten HRs und die zugehörigen 95%-KIs lassen aber doch metaanalytische Betrachtungen mit zugehörigen Heterogenitätstests zu. So finden wir für die paarweise Zusammenfassung der Altersklasse 65-75 Jahre mit der Altersklasse ≥ 75 Jahre im Heterogenitätstest $p = 0.18 < 0.2$, also nach IQWiG-Maßstäben einen Hinweis auf Heterogenität, der in der Dossierbewertung des IQWiG unbeachtet bleibt:



Sanofi-Aventis
2012d

Vorgeschlagene Änderung:

Primäre Bewertung des Zusatznutzens von Cabazitaxel im Endpunkt Mortalität auf Grundlage des Gesamtkollektivs der TROPIC-Studie.

Kritische Würdigung

- des Verzerrungspotentials in den Subgruppen, die bei der Randomisierung nicht durch stratifizierende

		<p>Faktoren abgebildet sind</p> <ul style="list-style-type: none">• der Multiplizität von Interaktionstest und der Kriterien, die Hinweisen/Belegen auf unterschiedliche Behandlungseffekte in den Subgruppen zu Grunde liegen• der geringen statistischen Power für Behandlungsvergleiche innerhalb von Subgruppen, die daher rein explorative Bedeutung haben.	
--	--	---	--

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 63, Tab. 19	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Thema mHRPC- Patienten unter 65 J.</p> <p>Zur Schätzung dieses Anteils wurde eine Simulation durchgeführt, die von den in den Jahren 2007 und 2008 aufgetretenen Neuerkrankungen eines Prostata-Karzinoms ausgeht (s. GEKID-Atlas 2011, URL: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Help/Altersspezifische%20Angaben INZIDENZ 2011.xls)</p> <p>In der TROPIC-Studie ergab sich in einer Nachauswertung, dass im Median 4,57 Jahre zwischen der initialen Diagnose eines Prostata-Karzinoms und dem Behandlungsbeginn im Rahmen der Studie gelegen hatten. Die Fünf-Punkte Zusammenfassung der Verteilung (Min, Q_{25%}, Median, Q_{75%}, Max) = (0,09; 2,65; 4,57; 7,78; 23,65 Jahre) legt eine logarithmische Normalverteilung der Zeit von der</p>	Der G-BA folgt bei seiner Bewertung des Nutzens von Cabazitaxel nicht der Unterteilung der Zielpopulation in Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, und in Patienten, die 65 Jahre oder älter sind.

initialen Diagnose bis zum Behandlungsbeginn in der TROPIC-Studie nahe.

Alter bei initialer Diagnose und logarithmierte Zeitspanne von Diagnose bis Behandlungsbeginn waren in TROPIC leicht negativ korreliert ($r_{\text{Pearson}} = -0.1037$, $p(H_0: \rho=0) = 0.0065$). Eine log-lineare Regression der Zeitspanne nach dem Alter bei initialer Diagnose ergab den Zusammenhang:

$$\log(\text{Zeitspanne}) = 2.1378 - 0.0103 \times \text{Alter}$$

wobei $\sqrt{\text{MSE}} = 0.7319$



Sanofi-Aventis
2012a

In der Simulation wurde zunächst ein Datensatz mit 130424 Beobachtungen aufgebaut (dies entspricht der Gesamtzahl der Neuerkrankungen in 2007 und 2008), der die Altersverteilung bei Erstdiagnose in den Jahren 2007 und 2008 zusammenfassend abbildet. Innerhalb der Altersklassen wurden die Alterswerte äquidistant den enthaltenen Fällen zugewiesen.

In einem weiteren Schritt wurden zu diesen Alterswerten logarithmisch normalverteilte Pseudozufallszahlen addiert, wobei jeweils der Lokalisationsparameter der Verteilung entsprechend der in TROPIC gefundenen Regressionsgleichung altersabhängig gewählt wurde und $\sqrt{\text{MSE}}$ als Dispersionsparameter Verwendung fand.

		<div style="text-align: center;">  Sanofi-Aventis 2012b  Sanofi-Aventis 2012c </div> <p>In dieser Simulation ergibt sich ein Anteil von 3.1% der Patienten, die für den möglichen Beginn einer Zweitlinienbehandlung ein simuliertes Alter aufweisen, das höher liegt als das Maximum des Alters in TROPIC (92 Jahre). Diese Fälle wurden als zu alt bzw. vermutlich bereits verstorben angesehen und aus der weiteren Berechnung ausgeschlossen. Von den verbleibenden 126334 simulierten Fällen sind nach Addition der simulierten Zeitspanne von der initialen Diagnose bis zu dem Beginn einer <i>best supportive care</i>- oder eben Cabazitaxel-Therapie 12.3% jünger als 65 Jahre. Wir schließen daraus, dass der Anteil von Patienten < 65 Jahre an der gesamten <i>best supportive care</i> Population mit $\frac{1}{4}$ deutlich überschätzt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Korrektur der Anteile von Patienten < bzw. \geq 65 Jahre an der <i>best supportive care</i> Population von $\frac{1}{4}$ bzw. $\frac{3}{4}$ auf $\frac{1}{8}$ bzw. $\frac{7}{8}$.</p>	
S. 24, 37, 46	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Thema Berücksichtigung von PFS als Parameter für Morbidität</p> <p>In der TROPIC Studie wurde Progressionsfreies Überleben (PFS) als ein präspezifizierter sekundärer</p>	Die Bewertung des Endpunktes "PFS" ist abhängig von der Erhebung des Endpunktes. Die Krankheitsprogression auf der Grundlage radiologischer Befunde (z.B. gemäß den RECIST-Kriterien) oder der PSA-Wert-

		<p>Endpunkte untersucht. PFS definierte sich laut Studienprotokoll wie folgt: erstes Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tumorprogression per „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ [RECIST], Verschlechterung der Werte für das Prostataspezifische Antigen [PSA], Schmerzprogression oder Tod (jede Ursache). Diese Ereignisse sind eindeutig als Parameter für Morbidität zu werten, sind ohne Zweifel patientenrelevant und bedürfen keiner gesonderten Validierung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>PFS ist kein Surrogatparameter sondern ein patientenrelevanter, wichtiger Parameter für Morbidität der entsprechend bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss.</p>	<p>Erhöhung stellt noch keinen unmittelbaren patientenrelevanten Endpunkt dar. Es ist im Dossier darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – das PFS Aussagen zulässt und die Validität entsprechend zu belegen. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine adäquate Begründung und keine relevanten Daten zur Validierung vorgelegt. Aufgrund der fehlenden Begründung / Validierung werden die genannten Surrogatendpunkte nicht zur Bewertung herangezogen.</p> <p>Die Endpunkte "Gesamtüberleben" (OS) und "Schmerz" wurden in der TROPIC-Studie als eigenständige Endpunkte erhoben und in der Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet. Für den Endpunkt "Schmerz" wurde kein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. In Betrachtung des Endpunktes "Gesamtüberleben" wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabazitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" für diesen Endpunkt auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich. Durch die Berücksichtigung des höherwertigen Endpunktes "Gesamtüberleben" wirkt sich die Nichtberücksichtigung des Endpunktes "Progressions-</p>
--	--	---	---

			<p>freies Überleben" (als Surrogatendpunkt für Mortalität) auf die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht aus.</p>
<p>S. 55, 56, 57, 63</p>	<p>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</p>	<p>Thema Größe der potentiellen Cabazitaxel-Patientenpopulation</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG stellt die von Sanofi- Aventis dargestellt Anzahl der Patienten, für die eine Therapie mit Cabazitaxel grundsätzlich möglich ist, in Frage und spricht von einer Unterschätzung dieser Patientenzahl. Als Begründung dafür werden vermeintlich Mängel im Modell angeführt, auf Basis dessen die Anzahl mangels öffentlich verfügbarer Daten hergeleitet wurde. Im Folgenden werden die vom IQWiG angeführten Kritikpunkte am Modell (Zitate aus Dossierbewertung Cabazitaxel) kommentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • S. 55: „[...] fehlen im Dossier Angaben zur Patientenpopulation, die mit Docetaxel erneut behandelt werden kann, sowie zu allen dadurch entstehenden Kosten.“ <p>Kommentar Sanofi-Aventis: Auf die Darstellung der Anzahl der noch Docetaxel-sensiblen Patienten wurde verzichtet, da Cabazitaxel speziell für die Docetaxel-refraktären Patienten einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen leistet, weil für sie keine andere lebensverlängernde Therapie außer Cabazitaxel zur Verfügung steht. Diese Einschätzung wurde auch im Modell</p>	<p>Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best Supportive Care"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.</p> <p>Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. In Entsprechung zu der Berechnung der Patientenzahlen im Rahmen des G-BA-Beschlusses über die Nutzenbewertung von Abirateronacetat vom 29. März 2012 wird für das Jahr 2009 von einer Anzahl von ca. 7.000 Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, ausgegangen. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der</p>

		<p>umgesetzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • S. 56. „Nicht nachvollziehbar ist die Berechnung im Modell, die von einer jährlichen neu mit metastatiertem Prostatakarzinom diagnostizierten Patientenanzahl von 9167 auf 4399 Patienten mit Progression nach Hormontherapie schließt (Modul 3, S. 49, Schritt e im Modell). Dies entspricht etwa 48 % der Population mit metastasiertem Prostatakarzinom bei Entdeckung. Diese Zahl ist aber so nicht aus den Angaben auf S. 51 f. ablesbar. Es bleibt unklar, warum der pU die Frist von 3 Jahren ansetzt. Im Anschluss an ein Scheitern einer Hormontherapie kann eine Chemotherapie sofort eingesetzt werden. Das gleiche Problem gilt auch für den Schritt g (S. 49 Modul 3). Der pU berücksichtigt nur die Patienten, die nach einem Jahr überleben. In der Praxis verordnet ein Arzt eine Zweitlinientherapie bereits, bevor ein Jahr um ist. Diese 2 Annahmen führen aus Sicht des Instituts zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.“ <p>Kommentar Sanofi-Aventis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zu Schritt e im Modell: Sanofi-Aventis setzt nicht die Frist von 3 Jahren im Modell an, sondern das Modell basiert auf 1-Jahresschritten. Lediglich die Quelle bezieht sich auf einen Zeitraum von 3 Jahren (laut European and US 	<p>Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherte Patienten, deren Anteil mit 10% angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 6300 Patienten als GKV-Zielpopulation verbleiben. Im Hinblick auf die Verteilung der GKV-Zielpopulation auf die beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird in Übereinstimmung mit dem G-BA-Beschluss über die Nutzenbewertung von Abirateronacetat vom 29. März 2012 davon ausgegangen, dass 80 bis 90% der Patienten der "Best Supportive Care"-Patientengruppe zuzurechnen sind und 10 bis 20% der Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Patientengruppe.</p>
--	--	--	--

Survival Report leben nach 3 Jahren noch ca. 50%, Quelle: NCDB 2008) Im Modell wird davon ausgegangen, dass nach einem Jahr noch 78,1 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom leben, nach 2 Jahren 61,6% und nach 3 Jahren 50,9%. Und nur diese Patienten stehen auch für eine weitere Therapie zur Verfügung. Der Einwand des IQWiG, dass nach dem Scheitern einer Hormontherapie eine Chemotherapie sofort eingesetzt werden kann, ist nachvollziehbar. Jedoch liegt es im Wesen eines Modells, dass Übergänge von Gesundheitszuständen zu bestimmten festgelegten Zeitpunkten festgesetzt werden. In Fall unseres epidemiologischen Modells sind dies Jahreszeiträume.



NCDB 2008

- Zu Schritt g: in Analogie zu Schritt e.
- S. 56: „Nach der angegebenen Quelle (Maritz 2011) [25] erhalten 56 % der Patienten mit mHRPC vom Urologen eine Erstlinienchemotherapie und 75 % vom Onkologen (Modul 3, S. 49, Schritt f im Modell). [...] Die Daten für die Patienten mit mHRPC in dieser Studie werden auf Basis eines

		<p>Prävalenzansatzes berechnet; im Gegensatz dazu sind die 13 500 mHRPC-Patienten im Modell neu erkrankt, was einer Inzidenz entspricht. Der pU verwechselt aus diesem Grund die Prävalenz mit der Inzidenz, was eine weitere Unterschätzung der Zielpopulation darstellt.“</p> <p>Kommentar Sanofi-Aventis: Im Modell erfolgt kein Wechsel der Perspektive von Inzidenz zu Prävalenz, wie es das IQWiG darstellt. Die Quelle Maritz 2011 wird lediglich herangezogen zu Berechnung, welcher Prozentsatz der mHRPC- Patienten grundsätzlich eine Chemotherapie erhält, und welcher Anteil davon in der Erstlinientherapie mit Docetaxel behandelt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • S. 57: „[...] stellt die Angabe der 3388 Patienten eine deutliche Unterschätzung dar. Eine reale Schätzung, die sich auf Grundlage der von uns diskutierten Mängel ergeben würde, könnte zu einer bis zu dreifach so hohen Patientenzahl führen.“ <p>Kommentar Sanofi-Aventis: Die Einschätzung des IQWiG, dass die Patientenzahl bis zu dreifach so hoch sein könnte wie von Sanofi-Aventis berechnet, darf angezweifelt werden. Bei 11.577 Sterbefällen im Jahr wegen Prostatakarzinom (GEKID 2010) wäre somit die Behandlung von nahezu allen an</p>	
--	--	---	--

Prostatakarzinom verstorbenen Patienten mit Cabazitaxel obligat.



GEKID 2010

- Tabelle 19: Das IQWiG wiederholt, dass eine Anzahl von 3388 Patienten, wie von Sanofi-Aventis dargestellt, als unterschätzt gesehen wird und geht stattdessen von einer Zielpopulation von 2800 bis 9100 Patienten aus. Zur Begründung wird dabei auf die Berechnung des IQWiG zu Abirateronacetat verwiesen.

Kommentar Sanofi: Eine entsprechende nachvollziehbare Berechnung des IQWiG in der Dossierbewertung zu Abirateronacetat fehlt. Die Aussage des IQWiG dort beruht lediglich auf diversen, zum Teil widersprüchlichen Schätzungen. (vgl. Stellungnahme Sanofi-Aventis zu Dossierbewertung Abirateronacetat, Sanofi-Aventis 2012e)) Ferner wird für die Patientenpopulation für Abirateronacetat eine Spannweite von 2800 bis 9200 Patienten angegeben. Bei gleicher Zielpopulation der beiden Produkte ist der Unterschied von 100 Patienten im oberen Bereich nicht nachvollziehbar.

		 <p>Sanofi-Aventis 2012e</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabelle 19: Das IQWiG definiert auf Basis der Einschätzungen der Patientenpopulation in der Dossierbewertung zu Abirateronacetat, dass der Best supportive care- Population 1400 bis 9100 Patienten zuzuordnen sind und der Docetaxel-Retherapie- Population 0 bis 4550 Patienten. Nach Ansicht des IQWiG enthält die Zielpopulation Patienten beider Populationen. <p>Kommentar Sanofi-Aventis: Das Modell, das Sanofi-Aventis zur Berechnung der Patientenzahl entwickelt hat, berücksichtigt nur die Patienten, die nicht mehr für eine Therapie mit Docetaxel in Frage kommen. Für die Gruppe der Docetaxel-Retherapie- Patienten wurde im Dossier kein Anspruch auf Zusatznutzen erhoben, sondern nur für die Patienten, die Docetaxel-refraktär sind und für die Docetaxel keine Behandlungsoption darstellt. Die Docetaxel-refraktäre Population wurde im Dossier als Zielpopulation formuliert.</p> <p>Zusammenfassend widerspricht Sanofi-Aventis somit der Einschätzung des IQWiG, dass die Zielpopulation im Modell unterschätzt wird.</p>	
S. 21, 24, 45,	Sanofi-Aventis Deutschland	<p>Thema Lebensqualität</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG stellt fest, dass im Dossier</p>	<p>Bezüglich der Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt. In der palliativen Therapiesituation wird der Lebens-</p>

46	GmbH	<p>keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar waren und ein geringerer Nutzen bzw. Zusatznutzen von Cabazitaxel diesbezüglich nicht belegt ist. (S. 21 und S. 24) Stattdessen erfolgt eine Bewertung des Schmerzes isoliert über den PPI- Score (Geringerer Nutzen/ Zusatznutzen dort nicht belegt)</p> <p>Kommentar Sanofi-Aventis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schmerz als patientenberichteter Endpunkt ist als eine wesentliche Dimension gesundheitsbezogener Lebensqualität zu sehen und ist eine Domäne in den meisten gängigen Fragebögen zur Lebensqualität, zum Beispiel im World Health Organisation Quality of Life Questionnaire/ WHOQOL. (Power 1999) Insbesondere bei Tumorerkrankungen und speziell auch beim Prostatakarzinom ist der Schmerz als ein Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von bedeutender klinischer Relevanz. (Kohlmann 2011; Ramiah 2008) Im Sinne des möglichst langen Erhaltes der Lebensqualität ist die Bedeutung des Schmerzes gerade bei Patienten in der Endphase ihrer Erkrankung groß. <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  Power 1999 </div> <div style="text-align: center;">  Kohlmann 2011 </div> <div style="text-align: center;">  Ramiah 2008 </div> </div>	<p>qualität ein großer Stellenwert zugeschrieben. "Schmerz" als patientenberichteter Endpunkt stellt neben anderen Faktoren eine Dimension der gesundheitsbezogener Lebensqualität dar (z.B. FACT-P Fragebogen). Die Erhebung des Endpunktes "Schmerz" reicht jedoch nicht aus, um den Endpunkt "Lebensqualität" ausreichend darzustellen. Der Endpunkt "Schmerz" wurde als separater Endpunkt in der Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet.</p>
----	------	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Für die beiden sekundären Endpunkt Schmerzprogression und Tumorprogression wurden sowohl die McGill-Melzack PPI-Skala und der Analgesic Score verwendet. Beide Scores sind Standardmaße zur Erhebung von Schmerz. Beim McGill Pain Questionnaire handelt es sich um einen international anerkannten Fragebogen zur Erhebung von patientenberichteten Outcomes. Der Analgesic Score, der ebenfalls häufig in Studien verwendet wird, gibt Auskunft darüber, wieviel Schmerzmittel ein Patient durchschnittlich verbraucht und damit indirekt über die Intensität der Schmerzen. (Kohlmann 2011) • Wie im Dossier dargestellt, zeigt sich zwischen Mitoxantron und Cabazitaxel kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl im Schmerzansprechen als auch der Schmerzprogression. In der Studie von Tannock et al. (Tannock et al. 1996) konnte eine signifikante Schmerzreduktion durch Mitoxantron gegenüber Placebo gezeigt werden. In der Zulassungsstudie von Cabazitaxel (DeBono 2010) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Schmerzansprechen und Schmerzprogression gegenüber Mitoxantron. Man kann daraus schließen, dass Cabazitaxel gegenüber Placebo in Bezug auf Schmerz zumindest keinen negativen Effekt erzeugt, auch wenn ein positiver Effekt aufgrund der Datenlage nicht 	
--	--	--	--

		<p>belegt werden kann.</p> <p> </p> <p>Tannock 1996 De Bono 2010</p>	
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Thema Verträglichkeit</p> <p>Im Dossier zu Cabazitaxel wurden bereits erste Ergebnisse zu unserem Compassionate Use Programm aufgenommen, die zum ESMO 2011 über 113 Patienten praesentiert wurden. Auf dem GU-ASCO wurden am 3. Februar 2012 nun zwei Updates praesentiert. Zum einen das update der Gesamtdaten über nunmehr 399 Patienten (Bavbek et al. 2012). Zum anderen die Daten des UK-Programms (Bahl et al. 2012), in dem zusätzlich QoL- Daten mittels EQ-5D sowie VAS ermittelt wurden. Es bestätigt sich zum einen, dass die Verträglichkeit der Therapie bei richtigem Management besser ist. Weiterhin kann gezeigt werden, dass die Lebensqualität unter Cabazitaxel-Therapie stabil ist.</p> <p> </p> <p>Bavbek et al. 2012 Bahl et al. 2012</p>	<p>Im Vergleichsarm der TROPIC-Studie wurde regelhaft Mitoxantron eingesetzt, eine zytotoxische Therapie, die im Rahmen der "Best Supportive Care" eine individuelle Therapieoption darstellen kann, die jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten anzuwenden ist. Im Bezug auf die Bewertung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist daher von einer deutlichen Unterschätzung der Toxizität von Cabazitaxel im Vergleich zu "Best Supportive Care" auszugehen.</p> <p>Der G-BA ist der Auffassung, dass zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens den positiven Nutzenaspekten das ausgeprägte Schadenspotenzial von Cabazitaxel gegenüberzustellen ist und kommt in der Gesamtbewertung zu dem Ergebnis, dass für die Patientengruppe "Best Supportive Care" ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Cabazitaxel gegenüber "Best Supportive Care" vorliegt</p>	

Literaturverzeichnis:

- Bahl A et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Interim safety and quality-of-life (QOL) data from the U.K. early access program (NCT01254279). 2012 Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 5; abstr 44)
- Bavbek S et al. Cohort compassionate-use and early access programs with cabazitaxel plus prednisone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: interim results. Poster. 2012 Genitourinary Cancers Symposium
- CPMP. Committee for proprietary medicinal products. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. Mai 2001
- Cook D et al. Subgroup analysis in clinical trials. MJA 2004; 180 (6): 289-291
- Cui L et al. Issues related to subgroup analysis in clinical trials. Journal of Biopharmaceutical Statistics 2002; 12(3): 347-358
- De Bono J et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147-54
- EMEA. European Medicines Agency. Note for guidance on studies in support of special populations: geriatrics. März 1994
- EMEA. European Medicines Agency. Note for guidance on statistical principles for clinical trials. September 1998
- EMA. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dezember 2011
- European Commission. A guideline on summary product characteristics. September 2009.
- GEKID. Krebs in Deutschland 2005/ 2006. Häufigkeiten und Trends. 2010
- Glasziou P, Sanders S. Investigating causes of heterogeneity in systematic reviews. Statist. Med. 2002; 21: 1503- 1511
- Heidenreich A. Gutachten cabazitaxel, September 2011
- Heidenreich A et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU- European Association of Urology 2010.
- Higgins J, Thompson S. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Statist. Med. 2002; 21:1539- 1558
- Higgins J et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327: 557-60
- IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011.
- Jackson D. The power of the standard test for the presence of heterogeneity in meta-analysis. Statist. Med. 2006; 25: 2688- 2699
- Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. Med Klin 2000; 95: 109-116
- Kohlmann T et al. Bericht über die Beurteilung der patientenberichteten Studienendpunkte in der TROPIC-Studie und über die Beurteilung der in klinischen Studien zum Komparator (Mitoxantron plus Prednison) verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. März 2011

- Mottet N et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration- Resistant Prostate Cancer. European Urology 2011; 59: 572-583
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Senior Adult Oncology, Version 1,2012. 2011
- NCDB 2008. Five Year Survival Rates for Prostate Cancer Cases Diag. in 1998 and 1999. American College of Surgeons.
- Power M et al. The World Health Organization WHOQOL-100: Tests of the Universality of Life in 15 Different Cultural Groups Worldwide. Health Psychology 1999; 18(5): 495-505
- Ramiah V et al. Clinical endpoints for drug development in prostate cancer. Current Opinion in Urology 2008; 18: 303-308
- Sanofi-Aventis 2008. Amended Clinical Trial Protocol 5. TROPIC.
- Sanofi-Aventis 2010. CSR (Clinical Study Report), Tabelle 17
- Sanofi-Aventis 2012a
- Sanofi-Aventis 2012b
- Sanofi-Aventis 2012c
- Sanofi-Aventis 2012d
- Sanofi-Aventis 2012e
- Tannock I et al. Chemotherapy with Mitoxantrone plus Prednisone or Prednisone alone for Symptomatic Hormone-Resistant Prostate Cancer: A Canadian Randomized Trial With Palliative End Points. J Clin Oncol 1996; 14: 1756- 1764
- Wang R et al. Statistics in Medicine- Reporting of Subgroup Analyses in Clinical Trials. N Engl J Med 2007; 357: 2189-2194
- Wood L et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ 2008

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel, Nr. 114, A11-24, Version 1.0, 12.01.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</p>	<p>60.100 neue Fälle an Prostatakrebs treten nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts pro Jahr auf (2006). Prostatakarzinom ist damit die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Etwa 90 % aller Erkrankten sind älter als 60 Jahre. Bei unter 50-Jährigen werden kaum Prostatakarzinome beobachtet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren (1–3).</p> <p>Die vom potenziellen Nutzen einer Chemotherapie mit Cabazitaxel betroffenen Patienten haben in aller Regel bereits folgende Abschnitte hinter sich:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Diagnose eines Tumors in der Prostata und primäre, oftmals operative oder Strahlentherapie, oder beides, 2) Diagnose eines metastasierten Tumorleidens und systemische Therapie mit Bisphosphonaten und antihormonellen Wirkstoffen, 3) Diagnose eines hormonrefraktären, metastasierten, fortgeschrittenen Tumorleidens und Einleitung einer Chemotherapie mit Docetaxel, 4) zusätzlich strahlentherapeutische oder nuklearmedizinische (Radionuklide) 	

	<p>Behandlungen bei vielen Patienten wegen Knochenmetastasen,</p> <p>5) Einleitung einer weiteren Therapie, z. B. mit Cabazitaxel plus Prednisolon, bei hormonrefraktärem, später auch Docetaxel-refraktärem, metastasiertem und noch weiter fortgeschrittenem symptomatischen Tumorleiden.</p> <p>In der hier nur cursorisch beschriebenen „Karriere“ von Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom wurden – volkswirtschaftlich betrachtet – erhebliche Summen für Diagnostik und Therapie ausgegeben. Zugleich sind die bei diesen Patienten entstandenen Organschäden (z. B. Einschränkung der Knochenmarkreserve) häufig limitierend für eine Weiterbehandlung mit bisher üblichen Wirkstoffen (z. B. Mitoxantron).</p>	
--	--	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbewer- tung Seiten 3, 32		<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die angemessene Vergleichstherapie zur Beurteilung des Nutzens von Cabazitaxel wäre eine etablierte Hormontherapie (z. B. Abirateronacetat) oder zytostatische Behandlung nach Erstlinientherapie mit Docetaxel. Eine solche Standardtherapie existierte jedoch zumindest zum Zeitpunkt der Planung der Zulassungsstudie nicht. Die Auswahl der Vergleichstherapie mit Mitoxantron/ Prednisolon/„best supportive care“ (BSC) ist somit angemessen. Allerdings ist die Bezeichnung „best supportive care“ nicht korrekt, denn die Behandlung mit dem Zytostatikum Mitoxantron ist eine zytotoxische – wenn auch hinsichtlich Lebensverlängerung nicht wirksame – Therapie, die über BSC hinausgeht (siehe auch weiter unten).</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Nutzenbewertung des IQWiG werden zwei Patientengruppen unterschieden: 	<p>Im Vergleichsarm der TROPIC-Studie wurde regelhaft Mitoxantron eingesetzt, eine zytotoxische Therapie, die im Rahmen der "Best Supportive Care" eine individuelle Therapieoption darstellen kann, die jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten anzuwenden ist.</p>

		<p>(a) „Best supportive care-Population“ (b) „Docetaxel-Retherapie-Population“.</p> <p>Die Kriterien für die Zuordnung des einzelnen Patienten zu einer dieser Gruppen werden im Dossier des IQWiG nicht definiert. Die Umschreibung – „Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr/noch infrage kommt“ – ist problematisch, da die Option einer „Docetaxel-Retherapie“ zwar diskutiert und im klinischen Alltag auch praktiziert wird, Ergebnisse aus klinischen Studien hierzu jedoch nur sehr begrenzt vorliegen (z. B. Di Lorenzo et al. 2011 (4)). Für die zu berücksichtigenden Kriterien (u. a. Art des Ansprechens auf die Erstlinientherapie mit Docetaxel, Dauer des therapiefreien Intervalls, individuelles Nebenwirkungsprofil von Docetaxel) sind Standards nicht festgelegt. Die Patientengruppe, die für eine „Retherapie“ überhaupt infrage kommen könnte (gutes Ansprechen auf die Ersttherapie, langes progressionsfreies Intervall), scheint eher klein zu sein.</p> <p>Andererseits ist anhand der zur Verfügung stehenden Daten der TROPIC-Studie nicht auszuschließen, dass einige der 192 Studienteilnehmer, die ≥ 3 Monate nach Ende der Docetaxel-Therapie eine Krankheitsprogression aufwiesen (25,4 % der Gesamtpopulation), von einer „Docetaxel-Retherapie“ profitiert hätten. Dies führt möglicherweise zu einer Überschätzung der Aussage bezüglich Gesamtüberleben bei der vom IQWiG definierten „Best supportive care-Population“ in der TROPIC-Studie.</p> <p>Grundsätzlich erscheint die Bezeichnung „Best supportive care-Population“ für Patienten, die anschließend mit einer</p>	<p>Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best Supportive Care"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.</p> <p>Hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse der TROPIC-Studie für die "Best Supportive Care"-Patientengruppe der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen unter anderem (vgl. Abschnitt A Punkt 2, Seiten 4 - 5) Unsicherheiten in Bezug auf die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da zum einen in die TROPIC-Studie sowohl Patienten, die der "Best Supportive Care"-Population zuzurechnen sind, als auch Patienten, für die</p>
--	--	---	--

<p>IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung Seite 46</p>	<p>sehr toxischen Therapie wie Cabazitaxel behandelt werden, irreführend. Eine aus onkologischer Sicht sinnvolle Einteilung wäre die Unterscheidung in „Docetaxel-sensitive“ und „Docetaxel-refraktäre“ Patienten, wobei für diese Begriffe exakte Kriterien zu definieren wären.</p> <p><u>Berücksichtigte Endpunkte</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben <p>Der in der Zulassungsstudie geprüfte Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die um 2,4 Monate längere OS ist statistisch signifikant und für den Patienten relevant. Der daraus abgeleitete Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die „Best supportive care-Population“ ist jedoch allenfalls anhand der zur Zeit verwendeten Operationalisierung des Zusatznutzens korrekt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis, Ausmaß: erheblich). Dabei sollte unbedingt beachtet werden, dass die schwerwiegenden UAWs (Wahrscheinlichkeit: Hinweis auf größeren Schaden, Ausmaß: erheblich) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens relativieren.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Veränderung des PPI-Scores</u> (<i>Present pain</i> 	<p>möglicherweise eine Docetaxel-Retherapie infrage gekommen wäre, eingeschlossen waren und zum anderen im Vergleichsarm regelhaft Mitoxantron eingesetzt wurde, eine zytotoxische Therapie, die im Rahmen der "Best Supportive Care" eine individuelle Therapieoption darstellen kann, die jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten anzuwenden ist. Eine Unter- oder Überschätzung des Therapieeffekts von Cabazitaxel für den Endpunkt "Gesamtüberleben" erscheint in diesem Zusammenhang zwar unwahrscheinlich, da für Mitoxantron in der vorliegenden Therapie-situation bisher keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt wurde.</p> <p>Eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde für die Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie" durch den G-BA nicht vorgenommen.</p>
---	--	--

		<p><u>intensity-Score – Skala zur Erhebung von Schmerz)</u></p> <p>Hinsichtlich des Ansprechens von Schmerzen bzw. der Progression von Schmerzen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. Der vom pU positiv bewerteten „Vergleichbarkeit“ der Therapiearme kann nicht gefolgt werden, insbesondere da der Prozentsatz an Patienten mit Knochenmetastasen in der Cabazitaxel-Gruppe mit 80 % niedriger lag als in der Mitoxantron-Gruppe (87 %).</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Die TROPIC-Studie hat die Lebensqualität der eingeschlossenen Patienten nicht untersucht. Angesichts der palliativen Zielsetzung der Chemotherapie mit Cabazitaxel plus Kortikosteroid versus Mitoxantron plus Kortikosteroid und der Bedeutung der Lebensqualität bei malignen Erkrankungen mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren bei metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom ist dies nicht nachvollziehbar. Hinsichtlich der Machbarkeit der Untersuchung der Lebensqualität (QoL) sei auf die Studie von Tannock et al. 2004 verwiesen, in der die QoL bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom untersucht wurde, die entweder mit Docetaxel plus Kortikosteroid oder mit Mitoxantron plus Kortikosteroid behandelt wurden. In dieser Studie zeigten 22 % bzw. 23 % der mit Docetaxel behandelten Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu 13 % der Patienten, die Mitoxantron erhielten (p = 0,009 bzw.</p>	<p>Bezüglich der Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt. In der palliativen Therapiesituation wird der Lebensqualität ein großer Stellenwert zugeschrieben.</p>
--	--	---	---

	<p>p = 0,005) (5).</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Abwägung von Nutzen und Schaden bzw. Risiken nur anhand einer einzigen Studie (TROPIC) führt zu einer geringen Ergebnissicherheit hinsichtlich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Angesichts der darin beobachteten Rate (schwerwiegender) Nebenwirkungen und der erhöhten Letalität unter Cabazitaxel – Ausführungen des pU diesbezüglich im Modul 4 A (s. „Compassionate Use Programme“, S. 106) nicht ausreichend – sollte das Ausmaß der Schäden bzw. Risiken von Cabazitaxel in weiteren klinischen Studien nach der Zulassung zeitnah untersucht werden. Da die Patientenpopulation mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom in der TROPIC-Studie jünger war als üblicherweise, können schwerwiegende unerwünschte Wirkungen in der klinischen Praxis sogar noch häufiger unter einer Therapie mit Cabazitaxel auftreten. Dies könnte zudem zu einem erhöhten Einsatz von G-CSF mit daraus resultierenden weiteren UAW und zusätzlichen Kosten führen (6).</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der pU ist aufzufordern, zeitnah weitere klinische Studien vorzulegen, um die Ergebnissicherheit für Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu erhöhen. 	<p>Hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse der TROPIC-Studie für die "Best Supportive Care"-Patientengruppe der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen unter anderem (vgl. Abschnitt A Punkt 2, Seiten 4 - 5) Unsicherheiten in Bezug auf die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da zum einen in die TROPIC-Studie sowohl Patienten, die der "Best Supportive Care"-Population zuzurechnen sind, als auch Patienten, für die möglicherweise eine Docetaxel-Rethherapie infrage gekommen wäre, eingeschlossen waren und zum anderen im Vergleichsarm regelhaft Mitoxantron eingesetzt wurde, eine zytotoxische Therapie, die im Rahmen der "Best Supportive Care" eine individuelle Therapieoption darstellen kann, die jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten anzuwenden ist. In Bezug auf die Bewertung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist daher von einer deutlichen Unterschätzung der Toxizität von Cabazitaxel im Vergleich zu "Best Supportive Care" auszugehen.</p>
--	---	--

<p>IQWiG Dossier Nutzenbewertung, 2.5.1.1, Seite 24ff.</p>	<p><u>Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</u></p> <p>Der formalen Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der durch den pU eingeschlossenen Endpunkte sowie der Prüfung der Vollständigkeit hinsichtlich der für die Bewertung relevanter Nutzen- und Schadensaspekte eingeschlossenen Endpunkte durch das IQWiG kann gefolgt werden (7). Das komplexe Spektrum unerwünschter Wirkungen von Cabazitaxel wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie, • neutropenische Infektionen, • Diarrhö, • Asthenie und • Ermüdung <p>und das damit verbundene erhebliche Schadenspotenzial sowie die fehlenden Untersuchungen zur Lebensqualität hätten zu einer deutlichen Abwertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cabazitaxel führen müssen.</p>	<p>Der G-BA ist der Auffassung, dass zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens den positiven Nutzenaspekten das ausgeprägte Schadenspotenzial von Cabazitaxel gegenüberzustellen ist.</p> <p>In der Gesamtbewertung kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für die Patientengruppe "Best Supportive Care" ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Cabazitaxel gegenüber "Best Supportive Care" vorliegt.</p>
<p>IQWiG Dossier Nutzenbewertung 2.5.3, Seite 28 Tabelle 16</p> <p>IQWiG Dossier Nutzen-</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>In der Beurteilung des Zusatznutzens von Cabazitaxel greift das IQWiG bei der Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens zwei nach dem Alter definierte Subgruppen heraus (Patienten < 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre) und leitet aus den Ergebnissen der TROPIC-Studie einen „Hinweis auf“ (≥ 65 Jahre) bzw. einen „Anhaltspunkt für“ (< 65 Jahre) einen Zusatznutzen von Cabazitaxel ab (vgl. auch Fig. 2 in de Bono et al. 2010 (8)). Es ist nicht</p>	<p>Der G-BA folgt bei seiner Bewertung des Nutzens von Cabazitaxel für die Patientengruppe "Best Supportive Care" nicht der Unterteilung der Patientengruppe in Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, und in Patienten, die 65 Jahre oder älter sind.</p>

<p>bewertung, 2.5.1.2, Seiten 26 und 27, Tabellen 14 und 15, Seite 62 Tabelle 18</p>		<p>nachvollziehbar, weshalb diese Auswahl nach Lebensalter getroffen wurde und nicht z. B. klinisch durchaus relevante Unterschiede bzgl. der Intensität der Vorbehandlung mit Docetaxel („total docetaxel dose“) oder des Zeitpunktes der Progression nach Docetaxel dargestellt werden.</p> <p>Zudem weicht der pU bei der Bildung der Subgruppe „Alter“ hinsichtlich der Stratifizierung der Altersgruppen von der in den „<i>baseline data</i>“ (18–64 Jahre, 65–74 Jahre, ≥ 75 Jahre) vorgenommenen ab (9). Auch angesichts der eingangs erwähnten epidemiologischen Altersverteilung der an Prostatakarzinom erkrankten Männer in Deutschland (etwa 90 % aller Erkrankten älter als 60 Jahre, mittleres Erkrankungsalter bei 69 Jahren (1–3)) ist die so vorgenommene Subgruppeneinteilung nicht sinnvoll.</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Subgruppen nach Alter sollten entsprechend der epidemiologischen Altersverteilung gebildet werden. Vom pU ist zu fordern, dass er diese Daten dem IQWiG vorlegt. Sollte eine Altersabhängigkeit des therapeutischen Effektes bestehen, wäre dieser vorzugsweise mit einer Regressionsanalyse zu belegen. - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sollten besser anhand der klinisch relevanten Unterschiede „Dosisintensität der Vorbehandlung mit Docetaxel (total docetaxel dose)“ und „Zeitpunkt der Progression nach 	
--	--	---	--

<p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung 2.7.2.4.1, Seite 41</p> <p>IQWiG Dossier Nutzen-</p>		<p>Docetaxel“ bewertet werden.</p> <p><u>Studiendesign und Population</u></p> <p>Neben den vom IQWiG angeführten Kritikpunkten ist ein weiterer an den pU zu adressieren. Bei einer Studie, die an 146 Kliniken in 26 verschiedenen Ländern mit Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft durchgeführt wurde, hätten die Daten für die europäischen Studienteilnehmer separat, detailliert und transparent dargestellt werden müssen. Aus den „Evidenz-Berichten“ des NICE kann man die Zahlen der europäischen Patienten mit ECOG PS 0–1, die mit Cabazitaxel > 225 mg/m² vorbehandelt wurden, entnehmen (Mitoxantron: n = 159, Cabazitaxel: n = 181). Ob aber die Hazard Ratio (HR) für die europäischen Patienten im Bereich der gesamten Patientenpopulation (0,70 (0,59–0,83)) liegt, bleibt unklar (10).</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vom pU ist zu fordern, dass er für die Nutzenbewertung die Daten der Population der europäischen Studienteilnehmer vorlegt. <p><u>Verzerrungspotential</u></p> <p>Hinsichtlich des Verzerrungspotenzials, das bei einer offenen klinischen Studie der Phase III auftreten kann, ist ergänzend hinzuweisen auf das sog. „Ascertainment Bias“</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Diese Einstufung trägt Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen Rechnung. Der Nutzenbewertung liegt nur eine Studie, die TROPIC-Studie, zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der TROPIC-Studie wird als zu gering für einen "Beleg" eingestuft.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität, in der die Patienten durchschnittlich älter, in schlechterem Allgemeinzustand und mit mehr Komorbiditäten belastet sind.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Auswertung inklusive der Patienten, die nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Krebstherapie aufnahmen) von einem erhöhtem Verzerrungspotenzial auf Endpunkt-</p>
---	--	--	--

<p>bewertung 2.7.2.4.2, Seite 43</p> <p>IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung Seite 62, Tabelle 18</p>		<p>und die im EPAR dargestellte Variabilität in der Beurteilung des Ansprechens auf die jeweilige Behandlung durch unterschiedliche Ärzte in 146 Krankenhäusern. Auch eine unabhängige Auswertung des progressionsfreien Überlebens ist offensichtlich nicht erfolgt (9). Ein kürzlich vorgestellter Entwurf einer aktualisierten EMA-Guideline weist hin auf: die Heterogenität der Erkrankung bei Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom und die Schwierigkeit, das Ansprechen der Erkrankung in diesem Stadium anhand der bei anderen soliden Tumoren etablierten Kriterien (z. B. RECIST) zu beurteilen (11). Auch deshalb ist die Unterteilung des „Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ kritisch zu sehen und ist möglicherweise in Bezug auf den „patientenrelevanten“ Zusatznutzen eine zu starke Vereinfachung der tatsächlichen klinischen Situation (9;11).</p>	<p>ebene ausgegangen. Eine Abschwächung der Aussagekraft wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" jedoch nicht vorgenommen, da nach Sichtung der Daten zu weiteren nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzten Krebstherapien eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheint.</p>
		<p>Fazit:</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Cabazitaxel beim hormonrefraktären Prostatakarzinom bei Patienten mit vorausgegangener Docetaxelbehandlung sieht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei bestimmten Patienten ("Best supportive care-Population" im Alter ≥ 65 Jahre). Auf Basis der methodischen Festlegungen ist dieser Bewertung nicht zu widersprechen. Allerdings wird die in der TROPIC-Studie beobachtete Toxizität von Cabazitaxel nicht adäquat zur Relativierung des möglichen Nutzens herangezogen. Dies</p>	

		<p>entspricht auch nicht den ersten Erfahrungen mit diesem Wirkstoff in der täglichen onkologischen Praxis außerhalb klinischer Studien. Aus Sicht der AkdÄ wird der Zusatznutzen von Cabazitaxel deshalb überschätzt. Darüber hinaus fehlt ein Vergleich mit Wirkstoffen, die in derselben Indikation zugelassen sind. So ist nicht nachvollziehbar, warum der Wirkstoff Cabazitaxel trotz höheren Schadenspotenzials (negative Effekte: Hinweis auf einen größeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich) dieselbe Bewertung hinsichtlich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erhalten hat wie der Wirkstoff Abirateronacetat (keine negativen Effekte). Zumindest ein indirekter Vergleich beider Wirkstoffe – beide Nutzenbewertungen liegen vor – wäre möglich gewesen (12). Unabhängig davon ist ein direkter Vergleich beider Wirkstoffe zur validen Beurteilung eines Zusatznutzens zu fordern.</p>	

Literatur:

1. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, et al.: Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut, 2010.
2. Rohde V, Katalinic A, Wasem J, Aidelburger P: Prostataerkrankungen. 36, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut, 2007.
3. Bertz J, Dahm S, Haberland J, et al.: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. 36, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut, 2010.

4. Di Lorenzo G., Buonerba C, Faiella A et al.: Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2011; 107: 234-239.
5. Tannock IF, de WR, Berry WR et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512.
6. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment, HTA-Zentrum Bremen: Horizon Scanning in Oncology. Second-line chemotherapy with cabazitaxel (Jevtana®) for the treatment of castration-resistant metastatic prostate cancer: http://eprints.hta.lbg.ac.at/9111/2/DSD_HSO_Nr.16.pdf. DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 016. Wien; Stand: Februar 2011.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Rapid Report: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. Auftrag: A10-05, Version: 1.1; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80. Stand: 21. November 2011.
8. 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 randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-1154.
9. EMA: Jevtana® (cabazitaxel): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002018/WC500104766.pdf. EMA/CHMP/66633/2011. Stand: 20. Januar 2011.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Prostate cancer - cabazitaxel: final appraisal determination. Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/31/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>. Issue date: Januar 2012.
11. EMA: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf. Doc. Ref. EMA/CHMP/205/95/rev.4. Stand: 15. Dezember 2011.
12. EMA: Zytiga® (abiraterone): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002321/WC500112860.pdf. EMA/CHMP/542871/2011. Stand: 21. Juli 2011.

5.3 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	03.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Ansprechpartner: Dr. Marco Groß-Langenhoff

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Astellas Pharma GmbH	<p>Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die in der Dossierbewertung aufgeführte Vergleichstherapie</p> <p><i>„Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon“</i></p> <p>für</p> <p><i>“Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen („Rechallenge“).</i></p> <p>[1]</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vom zugelassenen Anwendungsgebiet ausgegangen. Bei den vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten handelt es sich um Patienten, mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. Zu Verträglichkeit oder Erfolg der Behandlung mit Docetaxel werden keine näheren Angaben gemacht. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet von einem im Hinblick auf den Behandlungserfolg von Docetaxel heterogenen Patientenkollektiv auszugehen. Es umfasst sowohl Patienten, bei denen Docetaxel zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung geführt hat und deren Erkrankung auf eine weitere Behandlung mit Docetaxel erneut ansprechen könnte, als auch Patienten, bei denen der Therapieerfolg von Docetaxel noch nicht beurteilt werden kann – insbesondere während der ersten Docetaxel-Zyklen ist die Beurteilung des Behandlungserfolges anhand von PSA-Werten mit großen Unsicherheiten behaftet –, sowie Patienten, deren Erkrankung nicht ausreichend auf die Behandlung mit Docetaxel angesprochen hat.</p> <p>Da Docetaxel bisher als einzige der in der praktischen Anwendung bewährten Therapie einen Überlebens-</p>

	<p>kann nicht in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wiedergefunden werden.</p> <p>Die Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms in der Version 1.01 [2] gibt die Empfehlung 6.32 ab, dass</p> <p><i>„Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand [...] die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden [sollte] (Empfehlungsgrad B)“.</i></p> <p>Allerdings werden keine differenzierten Angaben zu Docetaxel in der Zweitlinientherapie gemacht. In der aktualisierten Version 2.0, die bis zum</p>	<p>vorteil gezeigt hat, entspricht die Weiterbehandlung mit Docetaxel derjenigen Patienten des Anwendungsgebiets, deren Erkrankung bereits auf Docetaxel angesprochen hat, sowie derjenigen Patienten, bei denen der Behandlungserfolg noch nicht beurteilt werden kann, dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Für diejenigen Patienten des Anwendungsgebietes, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, entspricht die Behandlung mit Glucocorticoiden (Dexamethason, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon) sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie) dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Der unterschiedlichen Therapiesituation dieser beiden vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen Rechnung tragend, wurde eine Zweiteilung der Populationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Der Unter-ausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. September 2011 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <p>"Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie gilt auch für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge").</p>
--	---	--

	<p>12.10.2011 zur Kommentierung veröffentlicht wurde, wird in den Empfehlungen zwischen Erst- und Zweitlinientherapie unterschieden [3]. Die Empfehlungen für die Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in der Zweitlinie lauten:</p> <p><i>„Empf. 6.34: Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden (Empfehlungsgrad A).“</i></p> <p><i>„Empf. 6.35: Patienten mit progredienter Erkrankung nach/unter Chemotherapie und ECOG Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden. Unter Therapie mit Cabazitaxel zusätzlich zu Prednison wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Mitoxantron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate im Median gezeigt. Informiert werden soll auch über die zu erwartenden Nebenwirkungen,</i></p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ist die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie).</p> <p>Als "Best Supportive Care" wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet."</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Unterausschuss Arzneimittel am 28. September 2011 hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 20. März 2012 festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie "Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon" für Patienten gilt, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge"), jedoch nicht für Patienten, die während einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind. Für diese Patienten wird Docetaxel nicht mehr als geeignete Therapieoption angesehen. Für diese</p>
--	--	---

	<p><i>insbesondere über die erhöhte Rate v.a. an hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen (Empfehlungsgrad A).“</i></p> <p>Auf die Möglichkeit einer Docetaxel-Retherapie wird in den Hintergrundinformationen zu Empfehlung 6.36 [„<i>Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert. Empfehlungsgrad 0“]</i> hingewiesen:</p> <p><i>„Die genannten Regime zeigten bisher keinen Überlebensvorteil. Vor allem aus diesem Grund wird der Stellenwert anderer Therapiekombinationen als nachrangig angesehen. Gegen einen palliativen Einsatz beim Fehlen einer lebensverlängernden Wirkung sprechen die nicht unerheblichen Nebenwirkungen. Eine erneute Chemotherapie mit</i></p>	<p>Patienten ist "Best Supportive Care" die zweckmäßige Vergleichstherapie (zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe auch Abschnitt B Punkt 2.1, Seiten 17 - 20).</p>
--	--	---

Docetaxel kann insbesondere bei Patienten mit primär gutem Ansprechen auf diese Therapie erwogen werden.“

Allerdings eben nicht in Form einer Empfehlung, sondern lediglich als Information mit dem Hinweise, dass dies „erwogen werden kann“.

In der aktualisierten Version der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie wird dreiwöchentlich Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m² für die Erstlinie empfohlen [4]:

„In patients with metastatic CRPC, and who are candidates for cytotoxic therapy, docetaxel at 75 mg/m² every 3 weeks has shown a significant survival benefit (GR A)“.

Eine erneute Gabe von Docetaxel kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Patient initial auf Docetaxel angesprochen hat:

„Second-line docetaxel should be considered in previously responding patients to docetaxel. Otherwise, treatment is tailored to the individual patient (GR B)“.

Auch hier wird keine klare Empfehlung ausgesprochen.

Fazit

Die Docetaxel-Retherapie entspricht nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und ist daher ohne Leitlinien-Empfehlung für die Zweitlinientherapie. Die vorgenommene Unterteilung der Patienten in zwei Patientenpopulationen, die Best-Supportive-Care-Population und die Docetaxel-Retherapie-Population, ist somit nicht sachgerecht.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		-	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Berichte – Nr. 114 Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Auftrag A11-24, Version 1.0 [online] vom 12.01.2011 [Zugriff: 20.01.2012]
http://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003_Cabazitaxel_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF
2. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Version 1.03 [online] von 03.2011 [Zugriff: 20.01.2012]
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-I_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf
3. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Aktualisierung [online] von 09.2011 [Zugriff: 20.01.2012]
<http://www.degro.org/dav/html/leitlinien/LLPCA.pdf Version 2.0 1>
4. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S et al.: Guidelines on Prostate Cancer; EAU 2011; Update January 2011 [online] von 03.2011 [Zugriff: 20.01.2012] http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer.pdf

5.4 Stellungnahme Bayer Healthcare Deutschland

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel/Jevtana [®]
Stellungnahme von	Bayer Healthcare Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------	----------------------	---

<p>Bayer Healthcare Deutschland</p>	<p>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie In seiner Bewertung des Nutzendossiers für Cabazitaxel vom 12.01.2012 übernimmt das IQWiG die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, die auch vom pU im Nutzendossier angewandt wurde. Das IQWiG macht sich damit die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu Eigen und erkennt diese als Maßstab für die Bewertung des Zusatznutzens an. So heißt es auf S.33: <i>„Seitens des Instituts kann der Entscheidung des pU, Mitoxantron als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gesamtpopulation heranzuziehen, nicht gefolgt werden. Aus Sicht des Instituts beinhaltet die Gesamtpopulation der Patienten mit mHRPC nach Vorbehandlung mit Docetaxel Patienten, für die eine Docetaxel-Retherapie noch infrage kommt – konsistent mit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ (1)</i> Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für zwei Subpopulationen festgelegt: für die <i>„best supportive care-Population“</i> und die <i>„Docetaxel-Retherapie-Population“</i>. Für erstere besteht sie in der <i>„palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie Best Supportive Care (BSC)...“</i>, für letztere in <i>„Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon“</i> Wir stimmen mit der Festlegung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie überein, finden jedoch die Beschränkung auf die sogenannte, <i>„ best supportive care-Population“</i> sowie auch die Abgrenzung einer <i>„Docetaxel-Retherapie-Population“</i> und der daraus folgenden Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht akzeptabel. Die Abgrenzung der Patientenpopulation <i>„Docetaxel-Retherapie-Population“</i> durch G-BA und IQWiG erfolgt lediglich aufgrund des Kriteriums, dass für diese Patienten <i>„eine weitere Therapie mit Docetaxel noch infrage kommt“</i> (siehe S. 4 oben). Diese Beschreibung <i>„infrage kommen“</i> wird von Seiten des IQWiGs nicht weiter klar definiert.(1)</p> <p><u>Phase-III-Studie TAX-327 umfasst nicht Docetaxel-Retherapie-Patientenpopulation</u> Die Phase-III-Studie Docetaxels (TAX-327-Studie) (2) für das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPC) prüfte bei 1006 Patienten eine Therapie mit Docetaxel plus Prednison versus Mitoxantron plus Prednison. Die Einschlusskriterien der TAX-327-Studie schlossen eine Vortherapie mit Zytostatika (ausgenommen Estramustin) aus. Außerdem erlaubte diese Studie auch keine Unterbrechung der Docetaxel-Therapie über mehr als 3 Monate und die anschließende Wiederaufnahme der Therapie mit Docetaxel. Somit wurden in dieser großen Phase-III-Studie keine Patienten eingeschlossen, die dem Kriterium Docetaxel-Retherapie entsprechen.</p> <p><u>Keine ausreichende Evidenz für Docetaxel-Retherapie in weiteren kleinen Studien</u> Nach dem Maßstab von evidenzbasierter Medizin gibt es keine ausreichenden Daten, die die Wirksamkeit einer Docetaxel-Retherapie belegen. So wird in der Dossierbewertung durch das IQWiG</p>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH, Seiten 86 - 89.</p>
---	--	--

auf S. 33 bereits im Hinblick auf die Kriterien einer Abtrennung der Docetaxel-Retherapie-Population von der BSC-Population neben Docetaxel-Unverträglichkeit (z.B. schwere allergische Reaktion auf Docetaxel und schwerer Infekt komplikationen) auch die Docetaxel-Resistenz genannt. Für die Definition der Docetaxel-Resistenz erscheint ein Bezug auf ein genau definiertes Zeitfenster, nach dem ein Rezidiv auftritt, notwendig („Hierzu müsste ein definiertes Zeitfenster festgelegt werden, innerhalb dessen ein Progress nach der letzten Docetaxel-Gabe aufgetreten sein muss, um einen Patienten als Docetaxel-refraktär / -resistent zu erachten.“). Gleichzeitig wird aber noch in demselben Absatz konstatiert, dass nach eigenen Recherchen des IQWiG zu diesem Thema „...die konkrete Schwelle, zu welchem Zeitpunkt die Progression nach der letzten Docetaxel-Therapie aufgetreten sein muss, damit ein Patient für eine Retherapie mit Docetaxel noch oder nicht mehr infrage kommt, anhand der Evidenzlage unklar [bleibt]. Zwar finden sich Vorschläge für verschiedene Zeitfenster in der Literatur (30 Tage (3), 30 bis 60 Tage (4), 45 Tage (5), 60 Tage (6), 3 Monate (7)), letztlich lässt sich jedoch kein konsentierter zeitlicher Schwellenwert ableiten. Die in diesen Publikationen angewendeten Zeiträume beruhen nicht auf empirisch ermittelten Daten. Zudem wird „Progression“ uneinheitlich definiert, was die Vergleichbarkeit der Schlussfolgerungen erschwert. Zusammenfassend ist die Ableitung eines konkreten Schwellenwertes daher anhand der Studien nicht möglich.“(1). Keine der vom IQWiG in seiner Dossierbewertung selbst angeführten Publikationen von Mathew 2007 (3), Colloca 2011 (4), Ross 2008 (5) Rosenberg 2008 (6) und Lorient (7) zur Definition der Docetaxel-Resistenz erfüllt die strengen Qualitäts-Kriterien der Evidence-Based-Medicine (nur Evidenzgrad IV). So handelt es sich bei Mathew und Colloca nur um Reviews und Lorient ist eine retrospektive Studie mit 39 Patienten. Die prospektive Studie von Ross umfasst in einer unkontrollierten Phase-II-Studie nur 34 Patienten bzw. in der kontrollierten, offenen Phase II Studie von Rosenberg nur 41 Patienten. Bis auf die Studie von Lorient wurde in keiner dieser Studien die Definition eines Abstands des Rezidivs von der letzten Docetaxel-Applikation als Kriterium für eine Docetaxel-Resistenz untersucht.

Somit kann offensichtlich die nach Auffassung des IQWiG (s.o.) gebildete Population der Docetaxel-Retherapie nicht hinreichend exakt abgegrenzt werden. Für den onkologischen Nutzen der Docetaxel-Retherapie selbst führt das IQWiG keine Literaturbelege an, obwohl diese nach unseren Recherchen durchaus existieren (7-12). Nur haben diese Studien den Evidenzgrad IV (alle Studien sind 1-armig, und 4 der 6 Studien sind retrospektiv). Somit bieten diese Daten keinen ausreichenden evidenzbasierten Nachweis dafür, dass eine Retherapie mit Docetaxel bezüglich harter patientenbezogener Kriterien wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität einen definitiven Nutzen bringt. Somit wird das geforderte Kriterium aus Kapitel 5, §6, Abs. 3 der Verfahrensordnung nicht erfüllt, in dem definiert ist, dass „die zweckmäßige Vergleichstherapie eine

nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein muss, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat...“.

Kein substantieller Rückhalt in Leitlinien

In der interdisziplinären S3-Leitlinie (13) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms findet sich kein Hinweis auf eine Docetaxel-Retherapie, erst recht keine Empfehlung dafür. Ebenso findet eine Docetaxel-Retherapie in der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) keinerlei Erwähnung (14) . Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) vom Januar 2011 lautet bereits in der Tabelle in Abschnitt 17.12 (15): *„In patients with relapse following first-line docetaxel chemotherapy, based on the results of prospective randomised clinical phase III trials, cabazitaxel and abiraterone are regarded as first-choice option for second-line treatment. Second-line docetaxel may be considered in previously responding docetaxel-treated patients. Otherwise treatment is to be tailored to the individual patient. In case patients are not eligible for cabazitaxel or abiraterone, docetaxel is an option.“* Die Ausführungen im Text (S. 138 unter 17.9.11 im 1. Absatz) erwähnen als Optionen für eine Salvage-Chemotherapie nach Erstlinienbehandlung mit Docetaxel neben *„intermittent docetaxel chemotherapy“* auch *„molecular-targeted therapy ... and second-line satraplatin“*, wobei Satraplatin in einer großen randomisierten Phase-III-Studie keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte und keine Zulassung besitzt (16, 17). Die EAU-Leitlinie, die im Januar 2011 veröffentlicht wurde, favorisiert eindeutig Cabazitaxel bereits vor seiner europäischen Zulassung am 20.03.2011 sowie Abirateron vor seiner Zulassung am 07.09.2011 als jeweils erste Wahl für die Zweitlinientherapie. Die Leitlinie präferiert diese beiden Substanzen aufgrund des hohen Evidenzlevels klar vor Docetaxel, das nur eine Option neben anderen darstellt, falls Cabazitaxel oder Abirateron nicht geeignet sind. Trotz des niedrigen Evidenzlevels wurde Docetaxel neben anderen Therapien als Option belassen, weil Cabazitaxel und Abirateron damals noch nicht zugelassen waren, nach der Zulassung nicht sofort in allen europäischen Ländern verfügbar sein würden und außerdem auch die Möglichkeit der Ungeeignetheit von Cabazitaxel bzw. Abirateron für einzelne bestimmte Patienten weiterhin bestehen bleibt. Docetaxel war früher in Ermangelung von besseren Optionen für eine Zweitlinientherapie eine von mehreren Alternativen, unter dem Druck, für diese Patienten, die prognostisch ansonsten nur noch eine äußerst begrenzte Überlebenszeit haben, noch eine weitere palliative Behandlungsoption anbieten zu können. Nach Veröffentlichung der EAU-Leitlinie erscheint Docetaxel dementsprechend nur noch als Ausweichmöglichkeit im Ausnahmefall, denn der Nutzen einer Docetaxel-Retherapie wurde nie nachgewiesen. Somit entspricht die Wahl einer Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr dem aktuellen wissenschaftlichen Stand, was im Widerspruch zu der 4. Forderung der Verfahrensordnung des G-BA in

Kapitel 5 § 6, Abs. 3 steht: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören“. Nach Verfo § 6,4,2 muss „die zweckmäßige Vergleichstherapie [...] auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind“. Somit ist es unserer Ansicht nach nicht möglich Cabazitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen, obwohl diese Substanz bereits Einzug in die Leitlinien gefunden hat. Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Argumente sollte eine Docetaxel-Retherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt werden, weil es keine Daten gibt, die den Nutzen einer Docetaxel-Retherapie nach den Kriterien der Evidence-based-Medicine im Sinne prospektiv randomisierter Studien demonstrieren.

Keine positive Nutzenbewertung der Docetaxel-Retherapie

Ein weiteres Kriterium zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Verfahrensordnung des G-BA in Kapitel 5 § 6, Abs.3, Nr. 3 lautet: „Als Vergleichstherapie sollten bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.“ Dieses Kriterium wird ebenfalls von der Docetaxel-Retherapie nicht erfüllt. Der patientenrelevante Nutzen ist, wie oben ausführlich dargelegt aufgrund der dürftigen, unzureichenden Studien und Daten nicht zu belegen. Vom BfArM wurde auf Anfrage von Sanofi Aventis eine mögliche Phase IV Studie mit Docetaxel Retherapie als „aus ethischen Gründen (Verstoß gegen § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 AMG) [als] nicht genehmigungsfähig“ beurteilt“. (18)

Dagegen wurde der Kontrollarm mit BSC in der COU-AA-301-Zulassungsstudie mit Abirateron offensichtlich von den Ethikkommissionen und vom BfARM seinerzeit als ethisch vertretbar genehmigt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Abgrenzung einer Docetaxel-Retherapie-Population und daraus resultierend die Festlegung einer Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht haltbar ist, weil die Docetaxel-Retherapie

- nicht von der Patientenpopulation und den Daten der TAX-327-Phase-III-Studie unterstützt wird
- generell nicht ausreichend evidenzbasiert ist (in Widerspruch zu §6, Abs. 3, Satz 2, Nr. 4 des 5.Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach

	<p>§35a SGB V)</p> <ul style="list-style-type: none"> - keinen Rückhalt in den aktuellen Leitlinien hat (in Widerspruch zu §6, Abs. 3, Satz 2, Nr. 4 des 5.Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V) - durch inkonsistente Bewertungsmaßstäbe gekennzeichnet ist - selbst keine positive Nutzenbewertung aufweist und auch in Zukunft nicht vorlegen können wird (in Widerspruch zu §6, Abs. 4 des 5.Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V). <p><u>Bezugnehmend auf IQWiG-Bericht – Nr.114 Cabazitaxel, Kapitel 2.7.2.8.1, S.49</u></p> <p>Die vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (19) definierte Anforderung, dass für den Beleg eines Zusatznutzens regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen zu einer Fragestellung vorhanden sein müssen, sehen wir insbesondere in Hinblick auf onkologische Indikationen als ein ungeeignetes Konzept an.</p> <p>Sowohl aufgrund der niedrigen Prävalenzen und der Schwere vieler onkologischer Erkrankungen als auch der spezifischen methodischen und ethischen Besonderheiten hinsichtlich der Studienentwicklung für neue onkologische Therapien ist die Durchführung mehrerer RCTs häufig weder ethisch vertretbar noch praktisch durchführbar. (20)</p> <p>Zudem verweist auch das IQWiG in den Allgemeinen Methoden auf den Punkt, dass ein Nutzenbeleg im Ausnahmefall auch durch eine einzige Studie ableitbar ist, sofern bestimmte Anforderungen erfüllt sind. (19) Hierbei wird auf das Dokument „<i>European Medicines Agency. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study</i>“ (21) verwiesen.</p> <p>Hier wird deutlich ausgeführt, dass bei Berücksichtigung nur einer Studie für den Nachweis eines Nutzenbelegs hohe Anforderungen sowohl an die interne und externe Validität, die Datenqualität als auch an das daraus resultierende Verzerrungspotential gestellt werden.</p> <p>Da die Studie TROPIC auf Basis des niedrigen Verzerrungspotentials (das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte, mit 2 Ausnahmen, niedrig.(1)), der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte vom pU und vom IQWiG</p>	<p>Zum Punkt "Aus-sagesicherheit (Wahrscheinlich-keit des Zusatz-nutzens)" siehe Ausführungen zur Stellung-nahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Seiten 37 - 39.</p>
--	---	--

als hoch aussagekräftig beurteilt wird, sehen wir die Anforderungen für einen Beleg (anstatt lediglich eines Hinweises auf einen Zusatznutzens) als erfüllt an.

Darüber hinaus trägt auch eine hohe Anzahl der in die Studie eingeschlossener Patienten zu einem geringen Verzerrungspotential bei und erhöht somit die Ergebnissicherheit.

In nachfolgender Tabelle ist aufgeführt, wie viele Patienten in der TROPIC Studie von Cabazitaxel im Vergleich zu der vom IQWiG ermittelten Zielpopulation eingeschlossen wurden. Darüber hinaus wurde dieses Vorgehen für die Daten aus dem Ticagrelor Beschluss des G-BA angewandt und diese nachfolgend exemplarisch dargestellt. (1, 22)

Tabelle 1: Verhältnis von eingeschlossenen Patienten in Studien zu Anzahl der Zielpopulation

Zu bewertendes Arzneimittel	Indikation (Patientenpopulation)	Zielpopulation untere Grenze (IQWiG-Bewertung/G-BA Beschluss)	Zielpopulation obere Grenze (IQWiG-Bewertung/G-BA Beschluss)	Anzahl eingeschlossener Patienten, der zur Bewertung herangezogene Studie	Studienpatienten/ Untere Grenze Zielpopulation (%)	Studienpatienten/ Obere Grenze Zielpopulation (%)
Ticagrelor	IA/NSTEMI*	181.000	221.000	18.524	10,23	8,38
	STEMI medikamentös	17.000	21.000			
	STEMI PCI	45.000	55.000			
	STEMI CABG	5.000	6.000			
	Alle AKS	248.000	303.000		7,47	6,11
Cabazitaxel	BSC	2.800	9.200	755	26,96	8,21
	Docetaxel Re-Challenge					

*Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens laut G-BA Beschluss

Laut G-BA Beschluss besteht ein Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens in der Patientenpopulation/Indikation IA/NSTEMI bei Ticagrelor. (22) Die in der Plato Studie eingeschlossene Anzahl von Patienten spiegelt ca. 8,38% bis 10,23 % der Zielpopulation wieder. Vergleicht man dieses Verhältnis mit dem bei Cabazitaxel, fällt dies mit Werten zwischen 8,21% und 26,96% ähnlich bzw. höher aus. Somit ist das Verhältnis von in den Studien eingeschlossenen Patienten zur Zielpopulation bei Cabazitaxel evtl. höher mindestens aber vergleichbar. Dies verdeutlicht, dass relativ gesehen ausreichend Patienten eingeschlossen wurden. Auch deshalb sollte diskutiert werden, ob nicht sowohl Ergebnissicherheit als auch die Beleglage dementsprechend positiv angepasst werden sollte.

	<p>Natürlich ist es augenscheinlich, dass man die Zielpopulation innerhalb Deutschlands nur mit äußerster Vorsicht in Relation zu einem in einer Phase III Studie randomisierten Patientenkollektiv ins Verhältnis setzen kann. Doch gibt dieser Wert einen Hinweis darauf, wie repräsentativ die Patientenzahl in entsprechender Phase III Studie ist.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG, die Gesamtpopulation der TROPIC Studie in Subgruppen zu unterteilen, und zwar durch die Festlegung zweier unterschiedlicher zweckmäßiger Vergleichstherapien und eine Differenzierung nach Alter, muss als statistisch-methodisches Verfahren kritisch gesehen werden.</p> <p>Das IQWiG selbst führt in seinen Allgemeinen Methoden 4.0 aus, dass Subgruppenanalysen in der methodischen Literatur kritisch diskutiert werden.(19, 23, 24) Die Interpretation der Ergebnisse sei durch unterschiedliche Aspekte erschwert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Subgruppenanalysen haben keinen Beweischarakter; 2) Subgruppenanalyse werden selten a priori geplant; 3) wenn Subgruppenanalysen post hoc stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden; 4) aufgrund geringer Power erreichen Subgruppen oft nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist. 5) Jede Studie kann durch die Aufteilung in entsprechend viele Subgruppen theoretisch auf nicht signifikante Unterschiede in den einzelnen Subgruppen reduziert werden, da durch die Aufgliederung jeweils die Power deutlich verringert wird, was aber durch die ursprüngliche Studienplanung im Hinblick auf den primären Endpunkt nicht abgesichert werden konnte. Die Planung von Zulassungsstudien verfolgt dabei in der Regel das Ziel des Nachweises einer Überlegenheit bzw. Gleichwertigkeit gegenüber einer Standardtherapie mit ausreichender Power. Eine statistische Planung im Hinblick auf den confirmatorischen Nachweis der Wirksamkeit in Subpopulationen würde die nötige Studienpopulation drastisch vergrößern und damit viele Patienten zusätzlich einem potentiellen Risiko durch die Studienteilnahme aussetzen. <p>Daher sollten Ergebnisse aus entsprechenden Subgruppenanalysen nur unter starkem Vorbehalt in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren.(19)</p> <p>Zudem besitzen Subgruppenanalysen aufgrund der geringeren Fallzahl, eine größere Streubreite als die Primärstudie, was dazu führt, dass regelhaft die daran nicht angepassten Konfidenzintervallgrenzen</p>	<p>Der G-BA folgt bei seiner Bewertung des Nutzens von Cabazitaxel für die Patientengruppe "Best Supportive Care" nicht der Unterteilung der Patientengruppe in Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, und in Patienten, die 65 Jahre oder älter sind.</p>
--	---	--

	<p>überschritten werden. Konfidenzintervalle sind daher im strengen biometrischen Sinn nur dann als Methode bei der Relevanzbetrachtung einsetzbar, wenn es sich um geplante bzw. a priori planbare Vergleiche handelt. Nur solche präspezifizierte Subgruppenanalysen dürfen confirmatorisch interpretiert werden.(25)</p> <p>In allen anderen Fällen kommen ihnen im strengen Sinn nur deskriptive bzw. explorative Eigenschaften zu. Es wäre daher eine klassische Fehlinterpretation von Subgruppenanalysen, deshalb den Zusatznutzen herabzustufen.</p>	
--	--	--

Referenzliste

1. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 114. Cabazitaxel - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2012 [updated 12.1. 2012]; 73]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003_Cabazitaxel_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
3. Mathew P, Dipaola R. Taxane refractory prostate cancer. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 2):S36-41.
4. Colloca G, Venturino A, Checcaglini F. Second-line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. *Med Oncol*. 2011 Feb 20.
5. Ross RW, Beer TM, Jacobus S, Bubley GJ, Taplin ME, Ryan CW, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer*. 2008 Feb 1;112(3):521-6.
6. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, Michaelson D, Hussain MH, Wilding G, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients : randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer*. 2007 Aug 1;110(3):556-63.
7. Lorient Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2010 Jul;46(10):1770-2.
8. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int*. 2010 Oct;106(7):974-8.
9. Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R, et al. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2011 Jan;107(2):234-9.
10. Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Tanguay JS, Bliss J, Glaholm J. Docetaxel chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer as first-line palliative chemotherapy and subsequent re-treatment: Birmingham experience. *Oncol Rep*. 2008 Oct;20(4):891-6.
11. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004 Oct 18;91(8):1425-7.
12. Ohlmann C, Özgür E, Wille S, Engelmann U, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen (psa) relapse in men with hormone refractory prostate cancer (hrpc) previously treated with docetaxel-based chemotherapy. *eur Urol Suppl*. [Abstract]. 2006;5(2):93, abstract #289.
13. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.; 2011 [cited 2012 18.01]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-I_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf.
14. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v129-33.
15. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):61-71.
16. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5431-8.

17. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):572-83.
18. Sanofi-Aventis. Cabazitaxel (Jevtana®) Modul 3. 2012 [cited 2012 20.01.]; Available from: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/>.
19. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2011 [cited 2012 20.01]; Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
20. Aidsbürger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.; 2008 [cited 2012 20.01.]; Available from: <http://www.pa-gesundheit.de/pdf/KNB/03/4.2-Gutachten-Onkologie.pdf>.
21. CPMP. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. London: European Medicines Agency (EMA); 2001 [cited 2012 20.01.]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
22. G-BA. Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ticagrelor. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012 [cited 2012 20.01.]; Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1418/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_BAnz.pdf.
23. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med.* 1992 Jan 1;116(1):78-84.
24. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
25. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet.* 2005 Jan 8-14;365(9454):176-86.

5.5 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel (Jevtana [®])
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Dierk Neugebauer, Lara Slawik Arnulfstr. 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p>	<p>Hintergrund</p> <p>IQWiG-Bericht Nr. 114 bewertet Cabazitaxel (Jevtana[®]), das in Deutschland <i>„in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt [ist], die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind“</i> (Fachinformation Jevtana[®]). Das Docetaxel-basierte Therapieschema wird in Kapitel 5.1 der Fachinformation mit mindestens drei Zyklen präzisiert.</p>	
	<p>Kapitel 2.2 – Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Bristol-Myers Squibb begrüßt, dass im Laufe des Verfahrens <i>Best Supportive Care</i> (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet definiert wurde, i.S. von einer Therapie, <i>„die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“</i></p> <p>Es darf zudem bestätigt werden, dass kurzfristige Änderungen allein technisch nur mit enormem Zeitaufwand in den Dossierprozess implementierbar sind.</p> <p>Das beurteilende Institut folgt der Auftrennung des zugelassenen Anwendungsgebietes in zwei verschiedene Populationen und stellt für die als „Docetaxel-Retherapie-Population“ bezeichnete Population keinen Zusatznutzen fest, da der Hersteller keine Daten zur Bewertung vorgelegt hatte.</p> <p>Sanofi-Aventis folgte mit Verweis auf die medizinische Praxis sowie die deutsche Zulassungsbehörde, die eine Vergleichs-</p>	<p>Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patienten-</p>

	<p>studie gegen Docetaxel aufgrund des „<i>allgemeinen wissenschaftlichen Kenntnisstand[es] Tumorpatienten, deren Tumor klinisch nachgewiesen refraktär auf einen Wirkstoff ist, nicht länger oder erneut mit diesem Wirkstoff zu behandeln</i>“ für nicht „<i>genehmigungsfähig</i>“ eingestuft habe (Module 1.4 und 3.1.2 des Dossiers), dieser Unterscheidung nicht.</p> <p>Die als „Docetaxel-Retherapie-Population“ bezeichnete Population wird seitens des bewertenden Instituts für indiziert gehalten, da sich die „<i>Docetaxel-Refraktärität [...] nicht durch den späteren Progress gemäß dem natürlichen Krankheitsverlauf (nach Docetaxel-Therapie), sondern durch einen ggf. deutlich früheren Progress [auszeichnet], der trotz Docetaxel-Therapie auftritt.</i>“ (Kapitel 2.7.1 der Dossierbewertung). Eine Subgruppenanalyse wird daher vom bewertenden Institut nicht berücksichtigt.</p> <p>Bristol-Myers Squibb hält die Begründung des IQWiG für nicht sachgerecht, da es der ärztlichen Beurteilung des Krankheitsverlaufs obliegen muss, ob die Wiederaufnahme bzw. Fortsetzung eines Docetaxel-haltigen Regimes indiziert ist. Es kann nicht vorausgesetzt werden, dass Patienten, für die die Wiederaufnahme noch indiziert ist, die gleichen Patienten sind, die im Sinne einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel oder alternativ nur (noch) mit BSC behandelt werden. Dies spiegelt auch die Ablehnung der deutschen Zulassungsbehörde wider und sollte in der Bewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Die Unsicherheit bzgl. der Zweckmäßigkeit und Versorgungsrelevanz der Docetaxel-Retherapie-Population spiegelt sich auch in der Quantifizierung der Patientenpopulationen wider, für die eine Docetaxel-Retherapie indiziert ist, die vom bewertenden Institut mit einer Spanne zwischen 0 und 4550 angegeben wird.</p> <p>Die Problematik der Operationalisierung dieser Patientenpopulation wurde auch bereits durch die Bewertung von Abirateroneacetat (Zytiga[®], IQWiG-Bericht Nr. 112) deutlich.</p>	<p>individuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best SupportiveCare"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.</p> <p>Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. In Entsprechung zu der Berechnung der Patientenzahlen im Rahmen des G-BA-Beschlusses über die Nutzenbewertung von Abirateronacetat vom 29. März 2012 wird für das Jahr 2009 von einer Anzahl von ca. 7.000 Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, ausgegangen. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherte Patienten, deren Anteil mit 10% angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 6300 Patienten als GKV-Zielpopulation verbleiben. Im Hinblick auf die Verteilung der GKV-Zielpopulation auf die beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird in Übereinstimmung mit dem G-BA-Beschluss über die Nutzenbewertung von Abirateronacetat vom 29. März 2012 davon ausgegangen, dass 80 bis 90% der Patienten der "Best Supportive Care"-Patientengruppe zuzurechnen sind und 10 bis 20% der Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Patientengruppe.</p>
--	--	--

	<p>Kapitel 2.5.1.2 Verträglichkeit</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie in der „best supportive care-Population“ wird BSC (gemäß der Definition des GBA definiert als Therapien, <i>die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten</i>) mit einem Studienarm aus Mitoxantron/ Prednison/ BSC operationalisiert.</p> <p>B-MS begrüßt die Anmerkung des bewertenden Instituts, dass die unter der Cabazitaxel-Therapie bei signifikant mehr Patienten aufgetretenen unerwünschten Ereignissen den Zusatznutzen von Cabazitaxel aber nicht [es wird von „<i>nicht gänzlich</i>“ gesprochen] infrage stellen, da nach Auffassung von B-MS für einen patientenrelevanten und zweckmäßigen Vergleich der Verträglichkeit Substanzen herangezogen werden sollten, die im Anwendungsgebiet das gleiche Therapieziel, nämlich die Verlängerung des Gesamtüberlebens, aufweisen.</p>	<p>Zum Punkt "Verträglichkeit" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Seiten 68 - 69.</p>
--	---	---

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		keine Anmerkungen	

5.6 Stellungnahme der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel,
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aussagen des IQWiG zur Beleglage der Evidenz</p> <p>Im Methodenpapier 4.0 des IQWiG ist dargestellt, dass ein „Beleg für einen Zusatznutzen“ nur erreicht werden kann, wenn mindestens zwei Studien mit gleichgerichtetem Effekt und mehrheitlich hoher Ergebnissicherheit vorliegen.</p> <p>Laut IQWiG liegt ein „Hinweis für einen Zusatznutzen“ vor bei mehreren Studien mit gleichgerichteten Effekten und mehrheitlich mäßiger Ergebnissicherheit oder bei lediglich einer statistisch signifikanten Studie mit hoher Ergebnissicherheit. Wenn lediglich eine Zulassungsstudie vorliegt, auf deren Basis der Zusatznutzen beurteilt werden soll, bezieht sich das IQWiG auf eine Vorgabe der europäischen Zulassungsbehörde EMA, die „CPMP Points to consider on Application with one pivotal study. (vgl. Methodenpapier 4.0, Tabelle 2, S. S38)</p> <p>In den Points to consider wird betont, dass im Rahmen der zentralen Zulassung bei der europäischen Zulassungsagentur EMA oder nationaler Zulassungen bei den zuständigen Zulassungsbehörden der Mitgliedstaaten eines Arzneimittels keine formale Anforderung für mehr als eine pivotale Phase-III-Studie im</p>	<p>Zum Punkt "Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Seiten 37 - 39.</p>

	<p>Studienprogramm besteht. Falls jedoch nur eine Phase-III-Studie als statistischer Beweis für Wirksamkeit vorhanden ist, wird die Einhaltung strenger Kriterien für diese Studie gefordert wie interne und externe Validität, klinische Relevanz, statistische Signifikanz, Datenqualität und Datenkonsistenz (CPMP/EWP/2330/99).</p> <p>Mit Zulassungserteilung von Cabazitaxel durch die EMA wird der Beweis für die Wirksamkeit von Cabazitaxel durch die confirmatorische Phase-III-Studie TROPIC als erbracht angesehen und damit auch die Erfüllung dieser speziellen Anforderungen an die TROPIC-Studie.</p> <p>Ferner wurde bereits durch die TROPIC-Studie ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch Cabazitaxel im Vergleich mit Mitoxantron, jeweils in Kombination mit Prednison/ Prednisolon, gezeigt. Eine zweite randomisiert-kontrollierte Studie im Vergleich zu jeglicher Form von Best supportive care wäre unethisch und als Konsequenz durch Ethikkommissionen oder Zulassungsbehörden nicht genehmigungsfähig.</p> <p>Wenn das IQWiG weiterhin zwei confirmatorische Phase-III-Studien fordert, um einen „Beleg für einen Zusatznutzen“ zu attestieren, wird es in der Onkologie aus oben genannten Gründen grundsätzlich nicht möglich sein, diese höchste Bewertungsstufe zu erreichen.</p>	
--	---	--

	<p>Thema Nicht- Berücksichtigung von PFS</p> <p>In der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V ist festgehalten, dass die die Bewertung des Nutzens in klinischen Studien anhand patientenrelevanter Endpunkte, nämlich insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, erfolgen soll. (Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, §5 Absatz 2).</p> <p>Progressionsfreies Überleben (Progression free survival, PFS) als Ausdruck der Morbidität der betroffenen Patienten ist jedoch nicht in die Bewertung von Cabazitaxel durch das IQWiG eingegangen.</p> <p>In der TROPIC- Studie war progressionsfreies Überleben ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt und definiert als erstes Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tumorprogression nach RECIST-Kriterien, PSA-Verschlechterung, Schmerzprogression oder Tod. Diese Parameter (mit Ausnahme des PSA-Anstiegs) sind zweifellos als patientenrelevant und nicht als Surrogat einzustufen. Einer Validierung, wie durch das IQWiG im Rapid Report zu Endpunkten in der Onkologie gefordert, bedarf es daher aus unserer Sicht nicht. (Surrogatendpunkt in der Onkologie, Version 1.1, Rapid Report)</p>	<p>Zum Punkt "Nichtberücksichtigung des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben (PFS)" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Seiten 59 - 60.</p>
--	---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	05.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel,
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

5. Februar 2012

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

Cabazitaxel

**IQWiG Bericht Nr. 114, veröffentlicht am 16. Januar 2012
Vorgangsnummer 2011-04-15-D-003**

Zusammenfassung

Einleitung

Stand des Wissens

Dossier und Bewertung von Cabazitaxel

Dossier des Herstellers

Wahl der Endpunkte

Gewichtung verschiedener Endpunkte

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Altersgrenzen

Quantifizierung des Nutzens

Methodik

Schlussfolgerungen

Zusammenfassung

Der Bericht zur Therapie mit Cabazitaxel bei Männern mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom nach Docetaxel-Therapie ist die zweite Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der IQWiG Bericht sieht Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Männer im Alter von mindestens 65 Jahren, die für eine Docetaxel Retherapie nicht infrage kommen.

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger

Vorsitzender
Dr. med. Friedrich Overkamp

Sekretär und Schatzmeister
Prof. Dr. med. Mathias Freund

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/640/53399 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

Die methodische Bewertung durch das IQWiG ist sorgfältig durchgeführt. Allerdings sind uns einige Punkte bei den Rahmenbedingungen aufgefallen, die die Gesamtbewertung erheblich beeinträchtigen.

Einleitung

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) vom 22. 12. 2010 sieht eine Bewertung des Nutzens von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vor. Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des zweiten Dossiers für ein onkologisches Präparat beauftragt. Gegenstand der Bewertung ist Cabazitaxel, eine Weiterentwicklung aus der Gruppe der Taxane (Paclitaxel, Docetaxel). Cabazitaxel (Jevtana®) ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms (CRPC) bei erwachsenen Männern, welche mit einem Docetaxel-haltigen Therapieschema vorbehandelt sind. Cabazitaxel wird intravenös appliziert.

Stand des Wissens

Seit 2004 gilt die Chemotherapie mit Docetaxel in dreiwöchentlicher Gabe als Standard bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom [AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom]. In zwei zeitgleich publizierten Studien wurde die Verlängerung der Überlebenszeit um 1,9 bzw. 2,4 Monate gezeigt [Tannock 2004, Petrylak 2004]. Vergleichstherapie war Mitoxantron mit oder ohne Estramustin. Die Weiterentwicklung der Erstlinientherapie mit neuen Substanzen war bisher nicht erfolgreich. In Kombination mit Docetaxel verbesserte der Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab zwar die Remissionsrate und das progressionsfreie Überleben, nicht aber die Gesamtüberlebenszeit [Kelly 2010]. Die Kombination von Docetaxel mit der Vitamin D₃ Substanz Calcitriol verkürzte die mittlere Überlebenszeit sogar um 2,4 Monate [Scher 2011].

Im Rezidiv nach Docetaxel-Therapie gab es bisher keine empfohlene Standardtherapie [AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom]. Zugelassene Medikamente der Chemotherapie sind Docetaxel, Estramustin und Mitoxantron. Effektiv sind auch Steroide. Sie senken den PSA-Wert und haben einen positiven Einfluss auf die patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität [AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom]. Das orale Platinderivat Satraplatin hat einen positiven Einfluss auf Schmerzen, verlängert die progressionsfreie Überlebenszeit um 1,4 Wochen, nicht aber die Gesamtüberlebenszeit und wurde nicht als Medikament zugelassen [Sternberg 2009].

Die Situation für die Behandlung von Patienten in Docetaxel-Rezidiv bzw. -Refraktarität hat sich seit 2010 positiv verändert. Zunächst wurden die Daten zum Taxan-Derivat Cabazitaxel publiziert [De Bono 2010]. Sie zeigten eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,4 (12,7 auf 15,1) Monate im Vergleich zu Mitoxantron. Kritische Nebenwirkung von Cabazitaxel ist die Neutropenie bei diesen zytostatisch vorbehandelten Patienten. In der Zulassungsstudie entwickelten 82 % der Patienten eine Neutropenie \geq Grad 3, 8 % eine febrile Neutropenie. 2 % der Patienten verstarben an Neutropenie-bedingten Komplikationen.

Neben den Taxanen wurde auch die antihormonelle Therapie für Patienten nach Docetaxel-Therapie weiterentwickelt. Die im Mai 2011 publizierten Daten zum CYP17-Inhibitor

Abirateron zeigten eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Placebo [De Bono 2011]. Im November 2011 wurde die AFFIRM Studie abgebrochen. Die Zwischenanalyse zeigt eine Verlängerung der Überlebenszeit durch die Therapie mit dem Androgenrezeptor-Antagonisten MDV3100 um 4,8 (13,6 auf 18,4) Monate im Vergleich zu Placebo. Die Daten sind noch nicht voll publiziert.

Dossier und Bewertung von Cabazitaxel

1. Dossier des Herstellers

Die Daten des Herstellers zur Zulassung und zur Nutzenbewertung beziehen sich im Wesentlichen auf die Daten der TROPIC Studie [De Bono, 2010]. In dieser großen randomisierten Studie wurde Cabazitaxel bei Patienten in gutem oder etwas reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \leq 2) bei progredienter Erkrankung nach oder unter Docetaxel-Therapie getestet. Das Design sah eine 1:1 Randomisation für Verum oder Kontrolle vor. Als Kontrolle wurde Mitoxantron gewählt. Mitoxantron war auch die Vergleichssubstanz in den Docetaxel-Zulassungsstudien gewesen. In zwei randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Mitoxantron hatte sich ein positiver Einfluss auf Schmerzen und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt, keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [Tannock, 1996; Kantoff, 1999]. Mitoxantron ist für die Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms zugelassen. Die TROPIC Studie wurde hochrangig publiziert.

Es ist außerordentlich bedauerlich, dass seitens des Herstellers nur Daten einer einzigen randomisierten Studie vorliegen. Erfahrungen der Vergangenheit zeigen, dass identisch angelegte Studien bei onkologischen Patienten nicht zu deckungsgleichen Ergebnissen führen. Ebenfalls bedauerlich ist, dass die Gruppe der jüngeren Patienten (< 65 Jahre) zahlenmäßig relativ klein und damit eine statistisch belastbare Aussage erschwert ist.

2. Wahl der Endpunkte

Als überragender Endpunkt für die Frühe Nutzenbewertung war das Gesamtüberleben festgelegt worden. Zum Zeitpunkt der Durchführung der TROPIC Studie bestand die für den Statistiker ‚glückliche‘ Situation, dass es für die jeweils nachfolgende Therapie keine Medikamente mit der Chance auf eine weitere signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gab. Dadurch wurde der Parameter der Überlebenszeit nicht verzerrt. Wenn hoch wirksame Nachfolgetherapien ausgewählt worden wären, so wäre ein vorhandener Effekt verdeckt worden.

Die Überlebenszeit kann nicht der einzig sinnvolle Therapieparameter in der Zweitlinientherapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms sein. Die Behandlung mit Cabazitaxel hat keinen signifikanten Vorteil bei der Behandlung von Schmerzen oder in der Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen [De Bono, 2011]. Im jetzigen Bewertungsmaßstab des IQWiG wäre es denkbar, dass Cabazitaxel der höchstmögliche Nutzen aufgrund der Überlebenszeitsverlängerung um einige Monaten attestiert wird, ohne Verbesserung der für den Patienten vielleicht am stärksten belastenden Symptomatik!

3. Gewichtung verschiedener Endpunkte

Bei der Bewertung von Cabazitaxel wurde erstmalig eine gewichtete Bewertung verschiedener Endpunkte bei einem onkologischen Präparat durchgeführt. Dem erheblichen Zusatznutzen bei der Überlebenszeit stehen beträchtliche bzw. erhebliche Nebenwirkungen der Therapie gegenüber. Wertung des IQWiG: „In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit. Auf beiden Seiten wird das Ausmaß

‚erheblich‘ erreicht. Aufgrund des dem Zusatznutzen gegenüberstehenden Hinweises auf einen erheblich größeren Schaden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erscheint es aus Sicht des Instituts angemessen, das Ausmaß des Zusatznutzens zu mindern (erheblich zu beträchtlich).“

Ein solches Vorgehen ‚aus Sicht des Instituts‘ ist intuitiv zwar nachvollziehbar, wird aber dem Anspruch einer methodisch sauberen und wissenschaftlich fundierten Nutzenbewertung nicht gerecht.

4. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, Cabazitaxel mit zwei verschiedenen Vergleichspopulationen zu vergleichen. Die eine ist Best Supportive Care, für die andere wurde eine Docetaxel-Retherapie-Population eingeführt. Gemeint ist eine Gruppe von Patienten, die eine erneute Therapie mit Docetaxel erhalten soll. Definiert sind sie als Patienten, für die „eine solche Therapie noch infrage kommt“.

In der TROPIC Studie wurde Cabazitaxel + Prednison mit Mitoxantron + Prednison verglichen. Wie oben ausgeführt, entspricht dies dem Stand des Wissens. Alternativ wäre auch Best Supportive Care ohne Chemotherapie in Frage gekommen. Für keines der in Deutschland bisher zugelassenen Medikamente der Post-Docetaxel-Therapie gab es Daten für eine Verlängerung der Überlebenszeit. Die erneute Behandlung mit Docetaxel ist eine von mehreren Therapieoptionen, sie ist aber kein Standard. Das vom G-BA definierte Kriterium „Patienten, für die eine solche Therapie noch infrage kommt“ ist als Grundlage für eine onkologische Therapieentscheidung nicht brauchbar. Diese Patienten sind weder klinisch noch als Population wissenschaftlich definiert. Die bisher publizierten Daten erlauben keine Definition, die den Kriterien Evidenz-basierter Medizin gerecht wird.

Das IQWiG nimmt dieses Problem in seiner Bewertung wahr und stellte zudem in der Bewertung von Abirateron zum selben Thema fest, dass es nicht in der Lage ist, die in diesem Zusammenhang kritische Definition eines Schwellenwerts (Auftreten eines Progresses nach Docetaxel innerhalb von 30, 60, 90, >90 Tagen?) zu liefern (Bericht 112; 2.7.1). Es verzichtet aber dennoch nicht auf diese vom G-BA vorgegebene Population. Aus Sicht von in Klinik und Praxis tätiger Ärzte ist hier anzumerken, dass die Einführung einer solchen Population ohne Angabe „einer Schwelle, zu welchem Zeitpunkt die Progression nach der letzten Docetaxel-Therapie aufgetreten sein muss, damit ein Patient für eine Retherapie mit Docetaxel noch oder nicht mehr infrage kommt“ im klinischen Alltag unbrauchbar und auch für die betroffenen Patienten nicht nachvollziehbar ist.

Best Supportive Care ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung postulierte Docetaxel-Retherapie-Population ist derzeit so wenig definiert und evaluiert, dass erhebliche Zweifel an ihrer Zweckmäßigkeit als Vergleichstherapie bestehen.

5. Altersgrenzen

Zusätzlich zur Aufsplitterung der Patientengruppe in unterschiedliche und unterschiedlich zweckmäßige Vergleichsgruppen wurde eine zusätzliche Altersgrenze bewertet. Beim Cabazitaxel führt das dazu, dass nur für Patienten ≥ 65 Jahren ein quantifizierbarer Nutzen gefunden wird.

Die Altersgrenze ist willkürlich. Aus der Auswertung medikamentöser Therapie bei anderen onkologischen Erkrankungen wissen wir, dass sich das Therapieansprechen in Altersdekaden ändert. Eine Grenze bei 65 Jahren ist willkürlich.

Darüber hinaus haben wir in der Onkologie (mühsam) gelernt, dass Allgemeinzustand und – besser definiert - Elemente geriatrischer Scores wichtiger als das chronologische Alter sind. Hinter diese Erkenntnisse sollten wir jetzt nicht zurückgehen.

6. Quantifizierung des Nutzens

Nach der Arzneimittel-Nutzungsbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 erfolgt die Quantifizierung des Nutzens in vorgegebenen Kategorien. Im Zusammenhang dieses Berichtes relevant sind die Kategorien erheblich, beträchtlich und gering.

Für die Nutzenbewertung aufgrund dieser Kategorisierung fehlen wissenschaftlich fundierte Definitionen. In der Nutzenbewertung zu Ticagrelor finden sich Ansätze des IQWiG zu einer Operationalisierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens auf Endpunktebene (Bericht 96 vom 29. 9. 2011, Anhang A). Bei der Mortalität wird für das Kriterium ‚erheblich‘ das Erreichen eines relativen Risikos von $\leq 0,5$ festgelegt. Als Referenz für diese Definition wird eine große Auswertung onkologischer Studien aus dem Jahre 2008 herangezogen [Djulgovic 2008]. In dieser Arbeit wurde der Terminus ‚breakthrough interventions‘ verwandt, wohl dem Begriff ‚erheblicher Nutzen‘ im deutschen Gesetz gleichzusetzen. Als Definition steht dort: „This (breakthrough interventions) was arbitrarily defined as interventions judged by the original researchers to be so beneficial that they should immediately become the new standard of care or that had an effect size so large that they reduced the death rate by 50% or more (ie, the HR for death was 0.5 or less).“ In 116 der in dieser Auswertung eingeschlossenen 614 RCTs werteten die Autoren ihre Ergebnisse als ‚breakthrough interventions‘ (15 %), bei 12 der 614 (2 %) war das Kriterium einer Reduktion der Mortalität um mehr als 50 % erreicht.

Für das Kriterium ‚beträchtlich‘ hat das IQWiG eine Schwelle für das relative Risiko von $\leq 0,83$, für das Kriterium ‚gering‘ jede statistische Verlängerung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 0,05$ festgelegt. Bei anderen Endpunkten wird für das Kriterium ‚erheblich‘ das Erreichen eines relativen Risikos von $\leq 0,17$, für das Kriterium ‚beträchtlich‘ ein relatives Risiko von $\leq 0,67$ festgelegt.

Aufgrund der rein statistisch gefassten Definition der Kriterien an den Obergrenzen der Konfidenzintervalle entstehen folgende Bewertungen:

<u>Substanz</u>	<u>Patienten</u>	<u>Verlängerung der Überlebenszeit</u>	<u>IQWiG Nutzenbewertung</u>
Cabazitaxel	≥ 65 Jahre	2,6 Monate	erheblich
Abirateron	alle	4,6 Monate	beträchtlich

7. Methodische Bewertung durch das IQWiG

Der IQWiG Bericht ist umfangreich, auch umfassend im gesteckten Rahmen. Der Bericht identifiziert die relevanten Studien, charakterisiert die eingeschlossene Patientenpopulation

und analysiert das Verzerrungspotenzial. Die Nutzenbewertung berücksichtigt die Endpunkte Mortalität, Morbidität Lebensqualität, Nebenwirkungen.

Schlussfolgerungen

- Die Nutzenbewertung beruht nur auf der Auswertung einer einzigen Phase III Studie.
- Mortalität wird als entscheidendes Kriterium gesetzt. Das ist in einer hoch palliativen Therapiesituation nicht ausreichend. Die Bewertung anderer, Patienten-relevanter Endpunkte fehlt.
- In der Nutzenbewertung wird Überleben versus unerwünschte Ereignisse gewichtet. Die Kriterien für die Gewichtung sind nicht transparent.
- Das Konstrukt der Docetaxel-Retherapie sollte zurückgenommen werden. Diese Subpopulation stellt keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.
- Eine zusätzliche Bewertung von willkürlich definierten Altersgruppen ist nicht sinnvoll. Diese Kategorisierung entspricht nicht dem Stand des Wissens in der Onkologie.
- Kurzfristig sollten belastbare Kriterien für eine Operationalisierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens und für die angemessene Berücksichtigung unterschiedlicher Studienendpunkte in Abhängigkeit von Krankheitsbild und –stadium erarbeitet werden.
- Die Bewertung durch das IQWiG ist methodisch sorgfältig durchgeführt.

Literatur

- AWMF S3 Leitlinie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 1.00 – September 2009; Aktualisierung Version 2.0 – 2012
- 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
- De Bono JS, Lotothetis CJ, Molina A et al.: Increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995-2005, 2011
- Djulgovic B, Kumar A, Soares H et al.: Treatment success in cancer. *Arch Intern Med* 168:632-642, 2008
- Fizazi K, Scher HI, Molina A et al.: Final Overall Survival (OS) Analysis of COU-AA-301, a Phase 3 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Pretreated With Docetaxel. *ECCO 2011, Abstract 7.000*, 2011
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M et al.: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 17:2506-2513, 1999
- Kelly WK, Halabi S, Carducci MA et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone,

and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): survival results of CALGB 90401, J Clin Oncol 28:18s, LBA4511, 2010

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

Scher HI, Jia X, Chi K et al.: Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 16:2191-2198, 2011

Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O et al.: Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. J Clin Oncol 27:5431-5438, 2009

Tannock IF, Osoba D, Stöckler MR et al.: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 14:1756-1764, 1996

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

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit dem AK Prostatakarzinom der DGHO (Sprecher Dr. R. M. Schaefer, Bonn), Prof. Dr. C. Bokemeyer und PD Dr. Dr. F. Honecker (beide UKE Hamburg) erarbeitet.



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger
 Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp
 Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund
 Sekretär und Schatzmeister

5.8 Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft

Datum	15.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel,
Stellungnahme von	Deutsche Krebsgesellschaft

Stellungnahme zum Dossier 114 des IQWiG, Nutzenbewertung von Cabazitaxel

Einleitung

Neue Wirkstoffe werden nach dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) vom 22. 12. 2010 hinsichtlich ihres Nutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet. Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, eine Nutzenbewertung für Cabazitaxel zu erstellen. Nach der bereits erfolgten Bewertung von Abirateronacetat ist das die zweite Nutzenbewertung für ein Präparat, das eine onkologische Indikation hat, weshalb der Vorgang erneut großes Interesse bei den im onkologischen Bereich tätigen Ärzten und Fachgesellschaften hervorgerufen hat. Bericht 114 des IQWiG bewertet Cabazitaxel, ein neuartiges Taxan, eingesetzt bei Patienten mit fortgeschrittenem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom als Zweitlinientherapie. Cabazitaxel (Jevtana®) ist seit März 2011 durch die EMA zugelassen für die Indikation „Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema“. Cabazitaxel wird alle 3 Wochen intravenös appliziert, in Kombination mit niedrigdosiertem oralem Prednison oder Prednisolon (10mg täglich).

Die vorliegende Stellungnahme wurde auf Wunsch der Deutschen Krebsgesellschaft, DKG, erarbeitet. Sie basiert aber auf der Beurteilung der Datenlage durch die unterzeichnenden Autoren. Hiermit soll die Möglichkeit genutzt werden, dem G-BA eine Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Cabazitaxel durch das IQWiG aus der Sicht onkologisch erfahrener Ärzte und klinischer Wissenschaftler zukommen zu lassen. Dabei geht es sowohl um spezielle Aspekte zu Cabazitaxel, aber auch um allgemeine Aspekte onkologischer Therapiekonzepte und deren Nutzenbewertung auf der Basis von Studien.

Kritische Stellungnahme

Folgende Punkte im Bericht des IQWiG bedürfen aus Sicht der Verfasser der Stellungnahme für die DKG einer Kommentierung aus klinisch-onkologischer Sicht:

A) Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Nutzenbewertung ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen. Diese muss dem Stand des Wissens und der Technik entsprechen. Idealerweise sollten belastbare Daten aus qualitativ hochwertigen Studien vorliegen und die Vergleichstherapie sollte dem klinisch akzeptierten Standard entsprechen.

Im Bericht des IQWiG wurde festgelegt, dass Cabazitaxel in zwei verschiedenen Vergleichspopulationen zu beurteilen ist, nämlich einmal in einer „best supportive care“ Population (also einer Gruppe, für die bestmöglich unterstützende Massnahmen in Frage kommen), sowie eine Docetaxel-Retherapie-Population, also einer Gruppe, die eine erneute Therapie mit Docetaxel nach einer Docetaxel-Vorbehandlung erhalten könnte, wobei definierende Kriterien für die Gruppe nicht angegeben werden (können).

Das IQWiG wägt für den Vergleich mit der ersten Population die Frage ab, ob das im Vergleichsarm der einzigen Studie, die in die Bewertung eingeflossen ist („TROPIC“ Studie) verwendete Mitoxantron (ein Zytostatikum) das Kriterium der „best supportive care“ erfüllt,

und kommt zum Schluss, dass auch der Einsatz einer Chemotherapie als „best supportive care“ gewertet werden kann. Die Sichtweise, dass Mitoxantron als Komponente des „best supportive care“ bezeichnet werden kann, ist aus onkologischer Sicht kontrovers zu diskutieren. Zafar et al, Journal of Clinical Oncology 2008, stellten fest, dass es keine allgemein gültige Definition von „best supportive care“ gibt, insbesondere hinsichtlich des Punktes, ob der Einsatz von Zytostatika zu „best supportive care“ hinzugerechnet werden kann oder nicht. Mitoxantron hat aber eine nicht unerhebliche Toxizität im Vergleich zu Prednison (alle CTCAE Grade: z. B. 61% Nausea, 39% Fatigue, 29% Alopezie) und war bis 2004 als einziges Chemotherapeutikum beim ehemals „hormonrefraktären“ Prostatakarzinom als Medikament zugelassen, weil es gegenüber Prednison in einer randomisierten Phase III Studie eine signifikante Schmerzreduktion bewirkt hat (Bloomfield et al, J Clin Oncol 1998). Signifikante Überlebensvorteile gegenüber Prednison wurden nicht beobachtet. Aufgrund der Zulassung als Zweitlinientherapeutikum wurde Mitoxantron sinnvollerweise als Vergleichsarm in der sog. „TROPIC“ Studie gewählt. Es bleibt festzustellen, dass insbesondere vor dem Hintergrund der kürzlich erfolgten Bewertung von Abirateronacetat (IQWiG Bericht 112), wo der Einsatz von Prednison/Prednisolon und Placebo als „best supportive care“ gewertet wurde, diese Einschätzung für Mitoxantron nicht nachvollziehbar ist.

Während die erste Population aus klinischer Sicht bereits nicht nachvollziehbar ist, erscheint die zweite Population für die Umsetzung in der Praxis noch problematischer. Das im Bericht definierte Kriterium „Patienten, für die eine erneute Therapie mit Docetaxel noch infrage kommt“, ist als Grundlage für eine onkologische Therapieentscheidung nicht brauchbar, da diese Population weder klinisch noch wissenschaftlich definiert ist und derzeit aufgrund der publizierten Daten auch nicht mit nach EbM befriedigender Güte definiert werden kann. Das IQWiG verzichtet aber dennoch nicht auf diese vom G-BA vorgegebene Population. Der Auffassung des G-BA, dass Docetaxel als Standardtherapie für Patienten anzusehen ist, die „während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen („Rechallenge““ (S. 32 des Berichts) ist aus klinischer Sicht zu widersprechen. Insbesondere bei Progress unter einer Docetaxeltherapie ist ein weiterer Einsatz der Substanz nicht gerechtfertigt. Hinsichtlich des Zeitpunkts eines Progresses nach Docetaxeltherapie fehlt eine belastbare Definition (Progress nach therapiefreiem Intervall von <30 Tagen, 30-60 Tagen, 60-90 Tagen, >90 Tagen?). Auch das IQWiG sieht sich nicht in der Lage, diese weder klinisch noch wissenschaftlich-theoretisch definierte Population näher zu beschreiben (S. 33), so dass die Einführung dieser Subpopulation für den klinischen Alltag nicht praktikabel erscheint. Immerhin bezeichnet das IQWiG auf S. 42 einen Progress „unter Therapie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Docetaxel-Gabe“ als ein „Zeitfenster, für das eine Docetaxel-Resistenz als wahrscheinlich gelten kann“. Stellt dies doch den Versuch einer Definition durch das IQWiG dar? Andererseits gibt das IQWiG an, dass nicht einmal bei Patienten, die innerhalb von 20 Tagen nach der letzten Docetaxel-Gabe einen Progress haben, von einer sicheren Docetaxel-Resistenz ausgegangen werden kann (S. 50). Dieser Überlegung kann klinisch sicher nicht gefolgt werden, hier würde die überwältigende Mehrheit der klinisch-onkologischen Ärzte eine Docetaxel-Resistenz postulieren. Beim Lesen der Nutzenbewertung durch das IQWiG stellt sich im übrigen die Frage, warum nicht der Versuch erfolgte, durch „eigene Recherche bzw. Nachselektion von Informationsbeschaffung“ (S. 36), die Frage der Docetaxel-Rethherapie-Population zu klären. Dies verwundert vor dem Hintergrund, dass das IQWiG angibt, bei versäumten Recherchen durch den pharmazeutischen Unternehmer durchaus eigene Literaturrecherchen anzustellen

(S. 39). Wenn aber keine Daten zu dieser Frage vorliegen, hätte das zur Zurückweisung der Festlegung dieser Gruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie durch das IQWiG führen müssen.

Es steht außer Frage, dass eine Reihe von Patienten durchaus von einer Docetaxel-Retherapie nach Docetaxeltherapie profitieren kann. Die Größenordnung liegt aus klinischer Erfahrung bei etwa 20-30% der mit Docetaxel vorbehandelten Patienten. Die Identifikation solcher Patienten ist aber auch in der zur Verfügung stehenden Literatur ausschließlich der klinischen Erfahrung und der ärztlichen Kunst überlassen worden, da hier viele Faktoren, wie Zeitdauer seit letzter Docetaxeltherapie, Ausmaß des bisherigen Ansprechens auf Docetaxel, bestehende Nebenwirkungen der Docetaxeltherapie, Geschwindigkeit des aktuellen Progresses bei Indikationsstellung zur Zweilinien-/Retherapie, Ausmaß der Krankheitsparameter bzw. Metastasen und deren Lokalisation sowie symptomatische Bedrohung im Falle eines Versagens der geplanten Therapie etc. eine Rolle spielen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass aufgrund von frühem Progress der Erkrankung nach vorhergehender Docetaxeltherapie (klinisch definierbar als Progress innerhalb von < 3 Monaten nach vorheriger Therapie), eingeschränktem Allgemeinzustand oder anhaltender, nicht-reversibler Toxizität einer vorherigen Docetaxeltherapie für weniger als 30% der Patienten eine Retherapie in Frage kommen dürfte (Eymard et al, BJU Int 2010). Somit erscheint es aus klinischer Sicht nicht gerechtfertigt, die Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine größere Patientengruppe anzuerkennen. Hier sollte der G-BA dringend Klärung im Sinne einer klinisch anwendbaren Definition schaffen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass der G-BA selbst diese Patientenkohorte hinsichtlich der Beurteilung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegeben hat.

B) Quantifizierung des Nutzens

Die Quantifizierung des Nutzens erfolgt in den vorgegebenen Kategorien „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“. Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens finden sich im Bericht 96 aus 2011 des IQWiG, S. 86 ff.

Zunächst ist anzumerken, dass die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien wissenschaftlich umstritten ist.

Zur Erinnerung: für das Kriterium „beträchtlich“ hat das IQWiG eine Schwelle für das relative Risiko von $\leq 0,83$ festgelegt. Es zeigt das aktuelle Beispiel einer nahezu zeitgleich durchgeführten Bewertung von Cabazitaxel und Abirateronacetat für das fortgeschrittene, kastrationsresistente Prostatakarzinom nach Docetaxel-Vorthherapie (identische Indikation) die Fragwürdigkeit einer rein an statistischen Kriterien festgemachten Bewertung. So ist die aus klinischer Sicht paradoxe Situation entstanden, dass für Abirateron hinsichtlich der Mortalität ein „beträchtlicher“ (Nutzenbewertung Bericht 112, S. 20), für Cabazitaxel für Patienten ≥ 65 Jahren hingegen ein „erheblicher“ Zusatznutzen gesehen wird (Nutzenbewertung Bericht 114, S. 24). Bei vergleichbarer Ausgangssituation (Patienten in der Zweitlinientherapie mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom) beträgt die mediane Überlebenszeit unter Cabazitaxel 15,0 Monate, unter Abiraterone aber 15,8 Monate für die Gesamtgruppe, und 16,2 Monate für Patienten ≥ 65 Jahre (Fizazi K et al, ESMO abstract 2011). Abiraterone scheint somit nicht weniger wirksam zu sein als Cabazitaxel in der Zweitlinientherapie als Cabazitaxel, so dass aus klinischer Sicht die unterschiedliche Bewertung nicht nachvollziehbar ist. Letztlich kann man schlussfolgern, dass beide

Substanzen in der hier dargestellten klinischen Indikation eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 3-4 Monaten erzielen, was für die Entscheidungsfindung in der täglichen Praxis sicher eine ausreichende Information darstellt.

Ein weiteres Problem stellt die Bewertung der Toxizitäten, insbesondere der Therapie-assoziierten Todesfälle dar. Aus der TROPIC-Studie werden hohe Nebenwirkungsraten berichtet, die in der Nutzenbewertung die Nutzen-Risiko-Relation beeinflussen (S. 26). Im klinischen Alltag (siehe auch Toxizitätsraten aus dem compassionate use Programm der Substanz) ist die häufige berichtete Erfahrung der onkologisch tätigen Kollegen, dass die Toxizitätsraten deutlich geringer ausfallen und die Substanz klinisch gut handhabbar erscheint. Die insgesamt hohe Rate an behandlungsassoziierten Todesfällen von 4,9% außerhalb der USA war im Vergleich dazu in den USA deutlich geringer (0,9%). Derartige Daten müssen deshalb sicher auch vor dem Hintergrund des Standards der ärztlichen Versorgung im jeweiligen Land kritisch betrachtet werden. Die bereits vorliegende vorläufige Auswertung eines „early-access“ Programms mit insgesamt über 1600 Patienten zeigt z. B. eine Rate von 11,3% für eine Grad III/IV Neutropenie, und eine nur 2%-ige Rate durch Cabazitaxel (oder Prednison) bedingter Todesfälle (Bavbek et al, Abstract ASCO GU 2012). Damit relativiert sich das Toxizitätsprofil der Substanz gegenüber der Phase III Studie erheblich.

C) Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Fraglich erscheint zudem das Vorgehen des IQWiG, mit dem das Institut zur „Gesamtaussage zum Zusatznutzen“ (S. 26) kommt. Lassen sich „positive“ und „negative Effekte“ tatsächlich so einfach miteinander verrechnen, dass am Ende der Zusatznutzen von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabgestuft werden kann? Entspricht dies einem vorab festgelegten Algorithmus des IQWiG, oder wird hier der Versuch unternommen, Nutzen und Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie „nach Ermessen“ gegeneinander aufzurechnen (Zitat aus dem Bericht „...erscheint es aus Sicht des Instituts angemessen,...“ (S.26))? Diese Abwägung ist in der Onkologie tatsächlich von sehr hoher Relevanz. Als Extrembeispiel für den Konflikt zwischen einem potenziellen Nutzen und einem potenziellen Schaden bei onkologischen Therapien sei das Beispiel einer möglicherweise kurativen, möglicherweise aber auch mit tödlichen Komplikationen behafteten allogenen Knochenmarkstransplantation angeführt. Die klinische Erfahrung lehrt, dass es sehr unterschiedlich sein kann, für welchen (potenziellen) Nutzen Patienten welchen (potenziellen) Schaden in Kauf nehmen. Dies ist somit nicht für die Gesamtpopulation betroffener Patienten *a priori* definierbar, sondern gehört in den Bereich des ärztlichen Aufklärungsgesprächs und sollte im Sinne eines „informed consent“ individuell abgestimmt werden. Eine generelle Übernahme dieser Abwägung im Sinne einer präjudizierenden Stellungnahme durch das IQWiG ist aus onkologisch-ärztlicher Sicht extrem schwierig.

D) Bewertung von Subpopulationen

Das Institut nimmt eine getrennte Bewertung der Population der TROPIC-Studie nach Alterseinteilung in Gruppen \leq 65 Jahre vor. Dies erfolgt mit der Begründung, es habe einen „Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter“ gegeben (S. 21). Diese Analyse ist interessant und sollte zu weiteren Analysen der Substanz in unterschiedlichen Altersgruppen führen, ist aber statistisch nicht beweisend dafür, dass ein tatsächlicher Unterschied des Nutzens der Substanz in verschiedenen Altersgruppen besteht, da es sich um eine *post hoc* definierte Subgruppe handelt. Zudem handelte es sich bei den jüngeren Patienten um eine

kleine Subpopulation (ca. 1/3 der Patienten), und die Studie war nicht gepowert, einen solchen Unterschied festzustellen. Das Vorgehen, eine derart *post hoc* definierte Subgruppe separat zu analysieren, wurde interessanterweise vom pharmazeutischen Unternehmen hinsichtlich der Definition „sicher Docetaxel-refraktärer Patienten“ vorgenommen. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG an dieser Stelle allerdings mit dem Hinweis auf eine *post hoc* definierte Subgruppe abgelehnt (S. 50).

Allgemeiner Diskussionspunkt:

Ist es in der Onkologie allgemein weiterführend, den Endpunkt Gesamtüberleben als einzigen bewerteten Endpunkt zuzulassen (S. 46 und Erläuterung Abschnitt 2.7.2.9.4.)? Es wird aus klinisch-onkologischer Sicht für die TROPIC Studie im Vergleich zu anderen Szenarien in der Onkologie (Bsp. metastasiertes Nierenzellkarzinom, metastasiertes kolorektales Karzinom und entsprechende Möglichkeiten sequenzieller Therapien) im Gegensatz zur Einschätzung des Instituts (das von einem hohen Verzerrungspotential spricht) hier ein geringes Verzerrungspotential durch die Folgetherapie angenommen. Tatsächlich dürfte in dieser Situation das Verzerrungspotenzial (für onkologische Verhältnisse) sogar so gering wie kaum sonst sein. Es stellt sich demnach die Frage, wie künftig mit dem Endpunkt „progressionsfreie Überlebenszeit“ als Surrogatendpunkt für onkologische Therapien umgegangen werden soll. Die kategorische Ablehnung eines solchen Endpunkts (S. 46) wird kritisch gesehen.

Zusammenfassung

Methodisch ist die Bewertung durch das IQWiG von den oben genannten Kritikpunkten abgesehen sorgfältig durchgeführt. Aus klinischer Sicht nicht weiterführend ist allerdings der Rückzug auf formale Aspekte, z.B. die Aussage, dass der Zusatznutzen im Vergleich zur Docetaxel-Retherapie-Population nicht bewertet werden konnte, da diese Bewertung vom pharmazeutischen Unternehmen nicht vorgelegt wurde. Es ist anzunehmen, dass auch den Experten des IQWiG bekannt ist, dass es schlicht keine Datengrundlage für diesen Vergleich gibt, und dass diese Population derzeit klinisch nicht eindeutig definiert (definierbar) ist, siehe oben. Die Zweckmäßigkeit der Vergleichsgruppe hätte somit durch das IQWiG in Frage gestellt werden müssen.

In Stichpunkten zusammengefasst möchten die Unterzeichnenden den Bericht 114 des IQWiG wie folgt kommentieren:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das neue Arzneimittel sollte „best supportive care“ sein. Auch der geprüfte Vergleich mit Mitoxantron erfüllt bereits die klinischen Voraussetzungen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, zudem mit einer zytotoxischen Substanz. Eine Docetaxel-Retherapie ist aufgrund der derzeit weder wissenschaftlich, noch klinisch definierbaren Population als Vergleichstherapie nicht zweckmäßig.
- Aus klinisch onkologischer Sicht ist eine Therapie, die in der Zweitlinie bei einem metastasierten Tumorleiden einen relevanten Überlebensvorteil erzielt (und 3-4 Monate sind unter den realistischen Möglichkeiten der heutigen Therapie relevant) als echter Fortschritt in der Onkologie zu sehen. Zudem zeigt die aktuelle Datenlage

zum Toxizitätsprofil der Substanz aus dem „early-access“ Programm ein Nebenwirkungsprofil, das diese Zweitlinientherapie für die Patienten zu einer attraktiven Option macht.

- Die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“ hinsichtlich des Endpunkts Mortalität an statistischen Kriterien ist aus klinischer Sicht nicht belastbar und lässt in der derzeitigen Form die für klinische Entscheidungen überzeugende und nachvollziehbare Diskriminationsfähigkeit vermissen. Letztlich ist die statistische Power immer auch eine Frage der Studiengröße. Daher darf hier auch nicht der Weg verbaut werden für Fortschritte bei anderen Entitäten, bei denen randomisierte Studien mit 700-1000 Patienten einfach nicht realisierbar sind. Auch die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, wo positive und negative Effekte miteinander (ohne vorab definierten Algorithmus?) verrechnet werden, ist abzulehnen (s.o.).
- Die Betrachtung von *post hoc* definierten Subgruppen mag interessante Hinweise auf Besonderheiten in verschiedenen Subpopulationen ergeben, darf aber bei nicht vorab spezifizierter Analyse (und entsprechender statistischer „power“ einer Studie) nicht zu so relevanten Schlussfolgerungen wie hier der Definition des Zusatznutzens in Abhängigkeit vom Alter führen.
- Mortalität als entscheidendes Kriterium ist in der Onkologie problematisch, da bei Patienten in einer palliativen Situation andere patientenrelevante Ziele wie Verbesserung oder zumindest Erhalt der Lebensqualität eine herausragende Rolle spielen. Hier muss der G-BA mit Patientenvertretern und weiteren Beteiligten wie z.B. Fachgesellschaften eigene Zielkriterien für die Onkologie entwickeln und anwenden.

Schließlich bleibt den Unterzeichnenden anzumerken, dass das jetzige Bewertungsverfahren unabhängig vom aktuellen Präparat Verbesserungspotenzial aufweist.

Leider werden in die Entscheidung über eine mögliche Vergleichstherapie nicht von Beginn an onkologisch tätige Ärzte mit einbezogen, die Erfahrung mit dem Prüfpräparat haben bzw. an den entsprechenden Zulassungsstudien teilgenommen haben. Die Teilnahme von in dieser Weise qualifizierten Fachexperten, ggf. unter Einbeziehung der Deutschen Krebsgesellschaft und anderer Fachgesellschaften, würde die Qualität des Verfahrens deutlich anheben.

Die Frist zur Abgabe von Expertenstellungnahmen bzw. Stellungnahmen der Fachgesellschaften ist im Vergleich zum Gesamtverfahren zu kurz gewählt. Für eine ausführliche und vor allem wissenschaftlich begründete, d. h. durch Literatur unterlegte Stellungnahme werden im Allgemeinen sicher 2 Monate benötigt. Auch dies sollte in weiteren Verfahren berücksichtigt werden.

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer
Vorstandsmitglied der DKG
Direktor II. Medizinische Klinik
Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Sektion Pneumologie
Uniklinik Hamburg Eppendorf

PD Dr. Friedemann Honecker
Oberarzt - Bereichsleiter Urologische Onkologie
Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Sektion Pneumologie
Uniklinik Hamburg Eppendorf

Prof. Dr. Peter Albers
Vorstandsmitglied der DKG
Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik
Uniklinik Düsseldorf

5.9 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel/Jevtana®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss (Dr. Verena Donatz, PD Dr. Martin Vogel, Wilma Erhardt)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
Janssen-Cilag	<p>Einführende Hinweise</p> <p>Janssen Cilag ist pharmazeutischer Unternehmer des Arzneimittels Zytiga® (Abirateronacetat), das sich zur Zeit in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V befindet. Bei Abirateronacetat handelt es sich um einen Wirkstoff, der wie Cabazitaxel bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingesetzt wird. Dass Cabazitaxel zur Behandlung von „Patienten mit hormonrefraktärem, metastasierten Prostatakarzinom“ und Abirateronacetat „für die Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern“ zugelassen ist, macht in der Sache keinen Unterschied. Die Begriffe „hormonrefraktär“ und „kastrationsresistent“ sind formal gleich zu setzen (Dossier zu Abirateronacetat, Modul 3, Abschnitt 3.2.1, S. 23 ff). Beide Begriffe werden verwendet, wenn innerhalb kurzer Zeit, trotz Serumtestosteronspiegeln auf Kastrationsniveau, ein dreimaliger Anstieg des PSA-Wertes festgestellt wurde (Heidenreich, 2011; Wolff, 2009). Mit der klinischen Entwicklung von Abirateronacetat hat der Begriff der Hormonresistenz dabei eine Umwandlung erfahren, hin zu Kastrationsresistenz (Dossier zu Abirateronacetat, Modul 3.2, Seite 24). Die beiden Wirkstoffe stehen daher in unmittelbarem Wettbewerb zueinander. Die – als Grundlage für die spätere</p>	(wird vom G-BA ausgefüllt)

	<p>Erstattungsbeitragsvereinbarung dienende – Nutzenbewertung zu Cabazitaxel berührt aufgrund dieses Wettbewerbsverhältnisses die Absatzchancen von Abirateronacetat. Um Verzerrungen des Wettbewerbs zu vermeiden, ist der Gemeinsame Bundesausschuss infolgedessen gehalten, diese beiden Wirkstoffe nach gleichen Standards zu bewerten.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag von der Nutzenbewertung von Cabazitaxel betroffen und gesetzlich dazu berechtigt, eine Stellungnahme zur Nutzenbewertung dieses Wirkstoffs abzugeben, was im Folgenden geschieht.</p>	
Janssen-Cilag	<p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Die Nutzenbewertung zu Cabazitaxel stützt sich auf eine randomisierte kontrollierte Studie, die Zulassungsstudie „TROPIC“. Die Studie umfasste insgesamt 755 Patienten, 378 Patienten im Studienarm Cabazitaxel/Prednison und 377 im Vergleichsarm Mitoxantron/Prednison.</p> <p>Sanofi-Aventis nimmt keine eigene Einordnung in eine Kategorie für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt) vor, beschreibt aber die Güte der Studie und leitet daraus ein niedriges Verzerrungspotential ab.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG erfüllt diese Studie nicht die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Beleges aus einer einzelnen Studie gestellt werden, vergleiche S. 52 der Nutzenbewertung von Cabazitaxel gemäß §35a SGB V, IQWiG Berichte Nr. 114, Dossierbewertung, Auftrag A11-24 Version 1 vom 12.01.2012 (nachfolgend „IQWiG</p>	<p>Zum Punkt "Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Seiten 37 - 39.</p>

Nutzenbewertung Cabazitaxel“) (IQWiG, 2012) und verweist im Zuge dessen auf die Allgemeinen Methoden des Instituts (Methodenpapier 4.0, dort Abschnitt 3.1.4).

Diese Begründung ist aus Sicht von Janssen-Cilag nicht nachvollziehbar. In den IQWiG-Methoden 4.0 vom 23.10.2011 werden die folgenden Anforderungen an einen Beleg durch eine einzelne Studie gestellt (IQWiG, 2011b):

„Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen“.

Das IQWiG erläutert diese Anforderungen nicht näher, sondern verweist auf das Dokument der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) CPMP/EWP/2330/99 „Points to consider in applications with 1. Meta-Analysis; 2. One pivotal study“ (European Medicines Agency, 2001).

Die EMA macht darin deutlich, dass eine Phase III Studie prinzipiell eine Studie ist, welche bereits vorangegangene Ergebnisse validiert und bestätigt. Die EMA legt in diesem Papier die Voraussetzungen fest, die an eine Phase III Studie gestellt werden, um diese Studie als alleinige Evidenz anzuerkennen.

Daran gemessen ergeben sich die im Folgenden dargestellten Kriterien der Evidenz und die Erfüllung der Kriterien durch die TROPIC-Studie:

1. Qualitativ hochwertige, kontrollierte Studie mit einer hinreichend großen Anzahl an Patienten

2. Eine Patientenpopulation mit einer ausreichenden Vielzahl an Symptomen und Krankheitszuständen
3. Studiendaten müssen von einer adäquat großen Zahl an Versuchsleitern bzw. in Versuchszentren aufgenommen worden sein
4. Das untersuchte Produkt muss ein positives Risiko-Nutzenverhältnis in der angestrebten Population und der zugewiesenen Dosierung vorweisen

Die EMA legt Wert darauf, dass bei Vorlage nur einer Studie die Ergebnisse sehr überzeugend sind, d.h. über eine statistische Signifikanz hinaus die klinische Relevanz gegeben ist. In diesem Zusammenhang legt die EMA folgende Kriterien zugrunde:

1. Interne Validität der Studie: Keinen Hinweis einer Verzerrung
2. Externe Validität: Von der Studienpopulation sollte eine Extrapolation gezogen werden können.
3. Klinische Relevanz: Der Behandlungseffekt muss groß genug sein, um einen klinischen Nutzen vorweisen zu können.
4. Statistische Signifikanz: Es sollte eine statistische Signifikanz von deutlich unter dem üblichen p-Wert von 0.05 vorgelegt werden und der Konfidenzintervall soll sehr eng um den Punktschätzer liegen.
5. Datenqualität gewährleistet
6. Interne Konsistenz: Ähnliche Effekte in unterschiedlichen vorher festgelegten Subpopulationen
7. Zentren-Effekt: Keines der Studienzentren sollte eine dominierende Stellung einnehmen.

	<p>8. Plausibilität der getesteten Hypothese.</p> <p>Das IQWiG prüft die oben gelisteten besonderen Anforderungen, welche an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, in dem IQWiG Bericht Nr. 114 nicht ab. Desweiteren trägt das IQWiG keine Erklärung vor, warum es bei der Nutzenbewertung von Cabazitaxel nicht von der Ausnahmeregelung Gebrauch macht. Damit bleibt unklar, warum der Zusatznutzen, bewertet auf Basis der TROPIC-Studie, nicht als belegt eingestuft wird.</p> <p>Janssen-Cilag verweist darüber hinaus auf die Inkonsistenz des IQWiG bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit als „Beleg“ und „Hinweis“. Auch der Nutzenbewertung von Ticagrelor (Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - (IQWiG, 2011c) liegt nur eine Studie zugrunde. Dennoch stellt das IQWiG für die Indikation IA/NSTEMI (Patienten mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung) einen ‚Beleg‘ für den Zusatznutzen von Ticagrelor fest. Die Beleglage für die Indikation IA/NSTEMI wird in der Nutzenbewertung zu Ticagrelor nicht weiter erläutert.</p> <p>Angesichts der konträren Beurteilung der TROPIC-Studie ist diese Vorgehensweise nicht plausibel.</p> <p>Aus Sicht von Janssen-Cilag ist auch bei Vorlage nur einer Studie nicht nur ein ‚Hinweis‘ sondern ein ‚Beleg‘ für den medizinischen Zusatznutzen möglich.</p>	
Janssen-Cilag	<p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabazitaxel gemäß IQWiG-Nutzenbewertung Cabazitaxel</p>	Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossier-

	<p>(IQWiG, 2012) für die <i>best-supportive-care</i>-Population (Alter >65 Jahre) für den Endpunkt Gesamtüberleben das Ausmaß des Zusatznutzens als „Erheblich“ eingestuft. Diese Einstufung leitet das IQWiG aus dem erreichten oberen Grenzwert des Konfidenzintervalls des zum Endpunkt gehörenden Effektschätzers ab. Beim Vergleich von Cabazitaxel/Prednison/BSC versus Mitoxantron/Prednison/BSC wurde ein Hazard Ratio von 0,62 [0,50; 0,78] und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Median von 2,9 Monaten erreicht.</p> <p>Im Vergleich dazu hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Abirateronacetat gemäß §35a SGB V, IQWiG Berichte Nr. 112, Dossierbewertung, Auftrag A11-20, Version 1.0 vom 29.12.2011 (nachfolgend "IQWiG-Nutzenbewertung-Abirateronacetat") für die <i>best-supportive-care</i>-Population für den Endpunkt Gesamtüberleben als Ausmaß des Zusatznutzens „beträchtlich“ hergeleitet (IQWiG, 2011a). Diese Ableitung basiert auf Basis der COU-AA-301-Studie bei der mit Abirateronacetat/Prednison/BSC behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo/Prednison/BSC behandelten Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 0,74 mit einem Konfidenzintervall von [0,64 – 0,86] und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Median von 4,6 Monaten erreichten.</p> <p>Als „erheblich“ wird – der vorgeschlagenen IQWiG-Methodik folgend - eine Verlängerung der Überlebensdauer erst dann eingestuft, wenn der aus einem gewünschten Effekt abgeleitete Schwellenwert von 0,85 durch die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls unterschritten wird.</p>	<p>bewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt (vgl. Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 4).</p> <p>Der G-BA wertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateron wie auch von Cabazitaxel jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" für den Endpunkt "Gesamtüberleben" auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV als beträchtlich.</p>
--	---	--

Es ist festzuhalten, dass es sich bei den beschriebenen Endpunktbewertungen des Gesamtüberlebens **jeweils um zwei Einzelstudien** handelt und das Ausmaß des Endpunktes Gesamtüberleben jeweils für eine bestimmte Population anhand je eines RCT gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wurde. Es ist daher **im Umkehrschluss nicht möglich die beiden Bewertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben direkt gegenüber zustellen**, da dieses den Anschein geben könnte, dass das Ausmaß des Gesamtüberlebens für die *best-supportive-care*-Population bei dem Wirkstoff Cabazitaxel „größer“ ist, nämlich „Erheblich“ als bei dem Wirkstoff Abirateronacetat, nämlich hier nur „Beträchtlich“. Die alleinige nicht adjustierte Gegenüberstellung der medianen Verlängerung der Überlebenszeiten die in der COU-AA-301- bzw. der TROPIC-Studie erreicht wurden, würde den Anschein geben, dass das Abirateronacetat zu einer größeren Verlängerung des Gesamtüberlebens führt als Cabazitaxel.

Die Prüfung auf einen **signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffen Abirateronacetat und Cabazitaxel** hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben würde eine direkte Vergleichsstudie oder aber einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs erfordern. Einen solchen adjustierten indirekten Vergleich hat Janssen-Cilag in seinem Dossier durchgeführt (siehe Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Abirateronacetat, Modul 4 Seite 114 ff). **Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Abirateronacetat und Cabazitaxel** hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben nach 6, 12 und 18 Monaten und der allgemeinen Hazard Ratio **zeigten keinen statistisch**

	<p>signifikanten Unterschied.</p> <p>Die Anwendung der vom IQWiG herangezogenen Operationalisierung des Zusatznutzens anhand der beschriebenen Konfidenzintervall-Methodik hat zu der Einstufung des Zusatznutzens von Abirateronacetat als „beträchtlich“ geführt. Wird gleichzeitig der Zusatznutzen für Cabazitaxel als „erheblich“ betrachtet, so stellt dies eine Inkonsistenz bezüglich der aus der vorliegenden Evidenz mittels indirektem adjustiertem Vergleich ableitbaren Schlussfolgerungen dar.</p> <p>Daher weist Janssen Cilag erneut darauf hin, dass die vom IQWiG vorgestellte Methodik in der Nutzenbewertung zu Ticagrelor (IQWiG, 2011c) in der Fachwelt nicht konsentiert und infrage zu stellen ist. Die Methodik ist – wie das vorliegende Beispiel zeigt – nur bedingt in der Lage, über zwei im identischen Anwendungsgebiet erfolgte Nutzenbewertungen hinweg für konsistente Ergebnisse zu sorgen.</p>	
Janssen-Cilag	<p>Ausmaß des Zusatznutzens-Besondere Kriterien</p> <p>Darüber hinaus sollte der G-BA sollte eindeutige und nachvollziehbare Kriterien definieren, nach denen die Kategorisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Schwere und Dauer der jeweiligen Erkrankung vorgenommen werden kann. Die Kriterien könnten differenziert für chronisch belastende und tödlich verlaufende Erkrankungen erstellt werden. Die Methodik ist gegebenenfalls für verschiedene Indikationen oder sogar verschiedene Therapiestadien – z.B. im Falle der Bewertung von onkologisch wirksamen Wirkstoffen – anzupassen. Das ist</p>	Der Einwand wird für weitere Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geprüft.

insofern zu fordern, als dass die Definition des Ausmaßes des Zusatznutzens – wie sie unter anderem in der Verfahrensordnung des GBA zu finden ist – mit **unbestimmten Begriffen** wie z.B. der Erheblichkeit einer Verlängerung der Überlebensdauer arbeitet. Diese Begriffe lassen sich nur dann konkretisieren, wenn Bezug zur spezifischen Situation genommen wird, in der ein Arzneimittel eingesetzt wird.

In Großbritannien beispielsweise, hat das „National Institute for Health and Clinical Excellence“ (NICE) ein Methodenpapier entwickelt, auf dessen Basis Gesundheitstechnologien nach Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie bewertet werden. Das NICE hat **für sog. „End of life treatments“** im Jahr 2009 ergänzende Regulierungen vorgesehen. Damit kann das beschlussfassende Komitee das gesamte **Ausmaß des Nutzens lebensverlängernder Therapien welche am Ende eines Lebens in kleinen Populationen eingesetzt werden angemessen bewerten** (National institute for Health and Clinical Excellence, 2009).

Es ist zu fordern, dass die **Herangehensweise des NICE** besondere Kriterien zur Bewertung von End-of-life-treatments heranzuziehen auch in **adaptierter Form** künftigen Verfahren **zur frühen Nutzenbewertung angewandt** wird.

Im Falle von Cabazitaxel „For hormone-refractory metastatic prostate cancer that has progressed after first-line treatment“ hat das NICE Committee die Kriterien für “End-of-Life treatments” als ‘erfüllt’ anerkannt.

<p>Janssen-Cilag</p>	<p>Definition des Anwendungsgebiets</p> <p>Die am 12. Januar 2012 veröffentlichte Nutzenbewertung des IQWiG zu Cabazitaxel stößt auf grundsätzliche rechtliche Bedenken. Darin wird der Zusatznutzen von Cabazitaxel lediglich für einen Ausschnitt der Patientenpopulation bewertet, die vom zugelassenen Anwendungsgebiet erfasst wird. Diese Diskrepanz zwischen zugelassenem Indikationsgebiet einerseits und nutzenbewerteten Anwendungsgebiet andererseits findet keine Grundlage im Gesetz. Sie führt darüber hinaus zu einer diskriminierenden Ungleichbehandlung mit Abirateronacetat, die zu nachhaltigen Wettbewerbsverzerrungen führen kann. Durch die fehlende Bewertung einer zulassungskonformen Teilpopulation von Cabazitaxel kann es – erstens – zu einer Überschätzung des Gesamtzusatznutzens sowie – zweitens – zu einer Unterschätzung der Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation kommen. Beide Gesichtspunkte können zu einer ungerechtfertigten Besserstellung von Cabazitaxel bei den Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband führen. Es ist daher dringend erforderlich, dass der G-BA in seinem Nutzenbewertungsbeschluss zu Cabazitaxel diesen Zustand korrigiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sinn und Zweck der in § 35a SGB V geregelten Nutzenbewertung ist es, den Zusatznutzen des jeweiligen Arzneimittels in seinem gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet zu bewerten. Eine Konsequenz dieses Verfahrens liegt darin, dass ein Arzneimittel je nach gewählter Subpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets einen unterschiedlich hohen Zusatznutzen für die Patienten besitzen kann. Um zu 	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vom zugelassenen Anwendungsgebiet ausgegangen. Bei den vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten handelt es sich um Patienten, mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. Zu Verträglichkeit oder Erfolg der Behandlung mit Docetaxel werden keine näheren Angaben gemacht. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet von einem im Hinblick auf den Behandlungserfolg von Docetaxel heterogenen Patientenkollektiv auszugehen. Es umfasst sowohl Patienten, bei denen Docetaxel zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung geführt hat und deren Erkrankung auf eine weitere Behandlung mit Docetaxel erneut ansprechen könnte, als auch Patienten, bei denen der Therapieerfolg von Docetaxel noch nicht beurteilt werden kann – insbesondere während der ersten Docetaxel-Zyklen ist die Beurteilung des Behandlungserfolges anhand von PSA-Werten mit großen Unsicherheiten behaftet –, sowie Patienten, deren Erkrankung nicht</p>
----------------------	---	--

	<p>einer adäquaten Abbildung des Gesamtzusatznutzens des Arzneimittels (und infolgedessen zur Vereinbarung eines angemessenen Erstattungsbetrags zu gelangen), ist der G-BA gesetzlich dazu gehalten, das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet des Präparats unter Einbeziehung aller Subpopulationen zu bewerten. Werden demgegenüber vom Anwendungsgebiet des Arzneimittels umfasste Patientengruppen bei der Nutzenbewertung gesetzeswidrig ausgeblendet, so kann dies zu einer Überschätzung des Gesamtzusatznutzens sowie einer Unterschätzung der Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation führen.</p> <p>2. Cabazitaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung aller Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom zugelassen, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (Fachinformation zu Jevtana, Stand Oktober 2011) (Sanofi Aventis, 2011). Das zugelassene Anwendungsgebiet ist also gerade nicht auf Patienten mit mHRPC beschränkt, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progreredient sind. Ein Progress des Prostatakarzinoms ist folglich keine Voraussetzung für die Anwendung von Cabazitaxel. Dies hat das IQWiG in der Nutzenbewertung selbst erkannt, wenn es dort ausdrücklich darauf hinweist:</p> <p><i>"In Modul 4, Abschnitt 4.2.1 wird die Population enger gefasst: Patienten, die einen Progress während oder nach einer Docetaxel-haltigen Therapie hatten. Dieses</i></p>	<p>ausreichend auf die Behandlung mit Docetaxel angesprochen hat.</p> <p>Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best SupportiveCare"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen. Es wird von einer Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung von ca. 6300 Patienten ausgegangen (vgl. Abschnitt B Punkt 2.2, Seiten 20 - 21) und entsprechend von einer Anzahl von 5040 bis 5670 Patienten für die "Best Supportive Care"-Patientengruppe bzw. einer Anzahl von 630 bis 1260 Patienten für die "Docetaxel-Retherapie"-Patientengruppe.</p>
--	---	--

	<p><i>eingeschränkte Patientenkollektiv ist nicht durch die Fach- und Gebrauchsinformation von Cabazitaxel gedeckt" ((IQWiG, 2012), S. 35).</i></p> <p>Ähnlich heißt es an anderer Stelle der Nutzenbewertung:</p> <p><i>"Zweitens geht aus der Fach- und Gebrauchsinformation nicht hervor, dass Cabazitaxel erst beim Scheitern von Docetaxel verabreicht werden kann, sondern bei einer Vorbehandlung mit Docetaxel" ((IQWiG, 2012) S. 57).</i></p> <p>3. Im Einklang mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Cabazitaxel wäre rechtlich daher erforderlich, dass der Zusatznutzen von Cabazitaxel mit Blick auf alle Patienten mit mHRPC bewertet wird, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. Eben dies geschieht jedoch nicht: Die vom IQWiG innerhalb des Anwendungsgebiets ausschließlich bewerteten Patientenpopulationen (best supportive care-Population einerseits, Docetaxel-Retherapie-Population andererseits) werden beide dahingehend bestimmt, dass der jeweilige Patient während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progreredient ist ((IQWiG, 2012) Seite 7). Damit greift der vom IQWiG gewählte Bewertungsfokus erkennbar zu kurz und deckt sich nicht mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Cabazitaxel. Der Zusatznutzen von Cabazitaxel für jene Patienten, die nach einer Docetaxel-basierten Therapie keinen Progress zeigen, wird überhaupt nicht beleuchtet.</p>	<p>Was die Bewertung des Zusatznutzens von Cabazitaxel für Patienten anbelangt, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, so gilt ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§35a Abs.1 Satz 5 SGB).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer macht für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen geltend (vgl. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Cabazitaxel am 21.02.2012).</p>
--	--	--

	<p>4. Dieses Verhalten ist nicht mit den gesetzlichen Vorgaben des § 35a SGB V vereinbar, wonach das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet des jeweiligen Präparats in seinem Zusatznutzen zu bewerten ist, um eine tragfähige Grundlage für die späteren Erstattungspreisvereinbarungen zu bieten. Alles andere kann zu nachhaltigen Wettbewerbsverzerrungen zu Lasten anderer pharmazeutischer Unternehmer führen. Würde der Nutzenbewertungsbeschluss zu Cabazitaxel einen Teilbereich des zugelassenen Anwendungsgebietes aussparen und sich insoweit einer Bewertung enthalten, könnte der Gesamtzusatznutzen überschätzt bzw. die Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation unterschätzt werden. Beide Gesichtspunkte können zu einer ungerechtfertigten Besserstellung von Cabazitaxel bei den Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband zu Lasten von Abirateronacetat führen. Es ist daher dringend erforderlich, dass der G-BA in seinem Nutzenbewertungsbeschluss zu Cabazitaxel diesen Zustand schon aus Gründen der Gleichbehandlung korrigiert.</p>	
Janssen-Cilag	<p>Auswahl der Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, für Patienten deren Erkrankung nach vorheriger Docetaxeltherapie progredient ist</p> <p>Janssen-Cilag hat in seinem Dossier zu Abirateronacetat nach §35a SGB V und in seiner Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung Abirateronacetat (IQWiG, 2011a), deutlich gemacht, dass es in dem Anwendungsgebiet „Behandlung des</p>	<p>Bei den vom Anwendungsgebiet von Abirateronacetat umfassten Patienten handelt es sich um Patienten, die bereits mit Docetaxel behandelt wurden und deren Erkrankung während oder nach der Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. Welcher Art der</p>

	<p>metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist“, keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer mit belegtem Patientennutzen verbundenen Therapie gibt, wie dies §6 VerfO grundsätzlich vorsieht. Es stehen für diese Patienten – mit Ausnahme der kürzlich zugelassenen Wirkstoffe Cabazitaxel und Abirateronacetat- lediglich supportive und palliative Behandlungsoptionen zur Verfügung. Auch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) hat Janssen-Cilag bestätigt, dass zum Zeitpunkt der Studieninitiierung der COU-AA-301 Studie, der Zulassungsstudie von Abirateronacetat, keine Vergleichstherapie in der Zweitlinientherapie für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom etabliert war (IQWiG, 2011a).</p> <p>Janssen-Cilag hat zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit mCRPC deren Erkrankung nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist im Juli 2011 eine Beratungsanfrage an den G-Ba gerichtet. Vorausgegangen war dieser Beratungsanfrage eine Beratungsanfrage im Mai 2011 zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bei Patienten mit mCRPC nach vorangegangener Chemotherapie (Beratungsanforderung 2011-B-015 und 2011-B-024).</p> <p>Die Erkenntnisse aus den Beratungsanfragen werden in dieser Stellungnahme nicht wiederholt, aber dennoch zusammenfassend dargestellt:</p> <p>Im Folgenden werden anhand der Kriterien des G-BA (5.</p>	<p>Progress ist, beispielsweise PSA (Prostate Specific Antigen)-Progress oder radiografischer Progress, ist nicht näher definiert. Ein zeitlicher Schwellenwert für das Auftreten des Progresses nach Beendigung der Docetaxel-haltigen Chemotherapie wird nicht angegeben. Da die Progression der Erkrankung dem Krankheitsverlauf entspricht, beschreibt das Anwendungsgebiet von Abirateronacetat ebenso wie das Anwendungsgebiet von Cabazitaxel (vgl. Abschnitt B Punkt 2.1, Seite 19) ein im Hinblick auf den Behandlungserfolg von Docetaxel heterogenes Patientenkollektiv. Es umfasst sowohl Patienten, bei denen Docetaxel zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung geführt hat und deren Erkrankung auf eine weitere Behandlung mit Docetaxel erneut ansprechen könnte, als auch Patienten, bei denen der Therapieerfolg von Docetaxel noch nicht beurteilt werden kann – insbesondere während der ersten Docetaxel-Zyklen ist die Beurteilung des Behandlungserfolges anhand von PSA-Werten mit großen Unsicherheiten behaftet –, sowie Patienten, deren Erkrankung nicht ausreichend auf die Behandlung</p>
--	---	--

	<p>Kapitel der Verfahrensordnung, §6 (3)) die Möglichkeiten der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie überprüft.</p> <p><u>Prüfung des ersten Kriteriums zur Bestimmung der Vergleichstherapie „Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“</u></p> <p>In Deutschland sind bisher die folgenden Chemotherapeutika in der Indikation des fortgeschrittenen mCRPC zugelassen: Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin und Cabazitaxel. Wesentliche Charakteristika dieser Substanzen sind in Modul 3 des Dossiers zu Abirateronacetat in Tabelle 3-A , Seite 138, dargestellt.</p> <p>Die deutschen S3-Leitlinien (Stand 2009) empfehlen bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung, die sich gegen eine zytotoxische Therapie entschieden haben, die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) (Wirth, 2009).</p> <p>Sowohl Prednison als auch Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden (ratiopharm, 2008; ratiopharm, 2010) beide Wirkstoffe haben jedoch keine explizite Zulassung für die Anwendung beim mCRPC. Prednison, Prednisolon und Dexamethason werden von der ATC-Systematik auf der ersten Ebene der-Gruppe A „Alimentäres System und Stoffwechsel“ zugeordnet,</p>	<p>mit Docetaxel angesprochen hat.</p> <p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Abschnitt B Punkt 2.1, Seiten 17 - 20.</p>
--	---	---

wohingegen die oben genannten Chemotherapeutika und auch Abirateronacetat der Gruppe L "Antineoplastische und immunmodulierende Mittel" zugeordnet sind.

Steroide finden bei onkologischen Erkrankungen in der palliativen Situation ihren Einsatz und kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Abirateronacetat nicht in Frage.

Prüfung des **zweiten** Kriteriums zur Bestimmung der Vergleichstherapie: „Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein“.

Nicht-medikamentöse Therapien wurden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus nachfolgend genannten Gründen **ausgeschlossen**: Eine operative Androgenentzugstherapie durch Orchiektomie kommt bei Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom zum Einsatz, die noch auf eine Hormontherapie ansprechen (Wirth, 2009) und zielt somit auf ein anderes Anwendungsgebiet und ein früheres Therapiestadium ab.

Die lokale Bestrahlung wird zur palliativen Therapie von Knochenmetastasen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom eingesetzt und zielt somit auf die lokale Behandlung von Komplikationen ab (Wirth, 2009).

Prüfung des **dritten** Kriteriums zur Bestimmung der Vergleichstherapie: „Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist“.

Für keinen der zugelassenen Arzneimittelwirkstoffe zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wurde bis zum Einreichungszeitpunkt des vorliegenden Dossiers ein patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bewertet oder festgestellt.

Prüfung des **vierten** Kriteriums zur Bestimmung der Vergleichstherapie: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören“.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung nach einer Docetaxelhaltigen Therapie progredient ist, wurde gemäß der Forderungen nach § 6 der AM-Nutzen V und nach Maßgabe der evidenzbasierten Medizin eine **systematische Literaturrecherche** durchgeführt und die identifizierten Quellen qualitativ beurteilt. Die Recherche wurde erstmals im April 2011 durchgeführt und im Juli 2011, auf Grundlage der erteilten Zulassung, aktualisiert (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.3 des Dossiers zu Abirateronacetat). Es wurden Leitlinien sowie RCTs, non-RCTs und Beobachtungsstudien eingeschlossen und bezüglich Qualität bzw. Verzerrungspotential bewertet. Eine ausführliche Darstellung

	<p>und Diskussion der Literaturrecherche ist der ersten Beratungsunterlage zu entnehmen, die Janssen-Cilag zur Beratung beim G-BA mit Datum vom 13.05.2011 eingereicht hatte (Janssen-Cilag, 2011).</p> <p>Eine zusätzliche systematische Literaturrecherche wurde durchgeführt, um Daten zur Wirksamkeit der vier Chemotherapeutika Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin und Cabazitaxel, die in Deutschland in der Indikation des fortgeschrittenen mCRPC zugelassen sind, zu erhalten. Der Fokus lag dabei auf Daten zur Wirksamkeit in der Zweitlinientherapie nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Chemotherapie. Da bei der vorherigen Suche die Fragestellung auf die Standardtherapie in der Indikation abzielte, sollte mit der Fragestellung der weiteren Suche sichergestellt werden, die gesamte Evidenz zur Wirksamkeit zu erhalten. Die erhaltenen relevanten Daten sind der Tabelle 3-F, Seite 33, Modul 3, Dossier zu Abirateronacetat zu entnehmen. Einen Überblick über die Leitlinienempfehlungen gibt Tabelle 3-E, Seite 32, Modul 3, Dossier zu Abirateronacetat.</p> <p>Hier sollen die auf Basis der Literaturrecherche gefundenen Erkenntnisse kurz dargestellt werden:</p> <p>Es wurden insgesamt 8 Leitlinien, 1 RCT und 2 systematische Übersichtsarbeiten und 4 Beobachtungs- und Interventionsstudien in die Begutachtung eingeschlossen und bezüglich Qualität bzw. Verzerrungspotential bewertet (siehe Anhänge B und C des Dossier zu Abirateronacetat).</p>	
--	--	--

	<p>Aussagen aus den untersuchten Leitlinien: Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine Zweitlinien- Chemotherapie (Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin) in Kombination mit einem Kortikosteroid wie z.B. Prednison oder Prednisolon in einer palliativen Situation eingesetzt werden kann. Ein Nutzen dieses Therapieansatzes wird zurückhaltend beurteilt. Cabazitaxel wurde erst 2011 in Deutschland auf der Basis einer randomisierten Studie zugelassen und war daher zum Zeitpunkt der systematischen Literatursuche noch nicht adäquat in Leitlinien etabliert bzw. als Therapieoption im Behandlungsalltag berücksichtigt.</p> <p>Fazit aus der untersuchten RCT: Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass mit Cabazitaxel eine Chemotherapie verfügbar ist, die im Vergleich zu Mitoxantron, eine signifikante Verbesserung von Überlebenszeit, Remissionsfreiheit und Tumorsprechrates aufweist. Unter Cabazitaxel wurden mehr unerwünschte Ereignisse beobachtet, insbesondere schwere Neutropenien.</p> <p>Fazit aus den untersuchten Beobachtungs- und Interventionsstudien:</p> <p>Die vier identifizierten Studien sind allesamt nicht randomisiert und weisen keine Kontroll- oder Vergleichsgruppen in ihrem Studiendesign auf. Drei der Studien (Ansari, 2008; Eymard, 2010; Lorient, 2010) wurden retrospektiv und nur eine prospektiv (Di Lorenzo, 2011) durchgeführt. Das Verzerrungspotential aller vier Studien ist als hoch einzustufen.</p>	
--	--	--

Entsprechend ist hier **Evidenzgrad IV** anzusetzen und die Aussagekraft der Nachweise für einen Nutzen einer Docetaxelretherapie als gering anzusehen. Dennoch werden sowohl Docetaxel (Wiederaufnahme der Chemotherapie) als auch Mitoxantron als Therapieoptionen nach Abbruch einer Erstlinien-Chemotherapie eingesetzt werden. Diese Ergebnisse basieren auf Beobachtungs- und nicht kontrollierten Interventionsstudien und sind daher nur bedingt aussagekräftig (Evidenzstufe IV).

Prüfung des **fünften** Kriteriums zur Bestimmung der Vergleichstherapie: Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Es stehen keine verschiedenen alternativen Therapien zur Auswahl zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung.

Basierend auf den vor der Einführung von Abirateronacetat und Cabazitaxel verfügbaren Therapieoptionen und der hierfür vorliegenden Evidenz **kann für die Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist**, gemäß dem vom G-BA selbst als Maßstab normierten allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse **kein adäquater Therapiestandard bestimmt werden, der den Tatbestand der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt.** Dies gilt für alle Patientenkollektive, in die die durch das Anwendungsgebiet

	<p>von Abirateronacetat abgedeckte Patientenpopulation aufzuteilen ist. Für Patienten mit mCRPC, welche eine progrediente Erkrankung nach einer Docetaxeltherapie haben, bestand vor der Einführung von Abirateronacetat und Cabazitaxel eine Versorgungslücke. Im klinischen Alltag werden diese Patienten derzeit im Sinne einer Best Supportive Care individuell behandelt.</p>	
--	---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33, Z. 12 ff	Janssen-Cilag	<p>Docetaxel Resistenz</p> <p>Seite 33 IQWiG-Bewertung Cabazitaxel: <i>„Ausgehend von den beiden Populationen ist es für die Nutzenbewertung zunächst notwendig, eine definierte Abgrenzung zwischen diesen vorzunehmen. Da neben einer Docetaxel-Unverträglichkeit (z. B. zurückliegende schwere Infektkomplikationen unter Neutropenie, schwere allergische Reaktionen auf Docetaxel) insbesondere das Auftreten einer Docetaxel-Resistenz dazu führt, dass Docetaxel für die Patienten nicht mehr infrage kommt, ist diese zu konkretisieren. Hierzu müsste ein definiertes Zeitfenster festgelegt werden, innerhalb dessen ein Progress nach der letzten Docetaxel-Gabe aufgetreten sein muss, um einen Patienten als Docetaxel-refraktär / -resistent zu erachten. Dieses Zeitfenster wäre abzugrenzen von einem Zeitpunkt,</i></p>	<p>Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best Supportive Care"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.</p>

	<p>nachdem ein Progress primär eher dem allgemeinen Krankheitsverlauf zuzuordnen wäre. Wie der pU selbst anmerkt, ist die Refraktärität bei Docetaxel-behandelten Patienten in der Praxis nicht scharf definiert (Modul 3, S.79). Auch anhand eigener Recherchen des Instituts zu diesem Thema bleibt die konkrete Schwelle, zu welchem Zeitpunkt die Progression nach der letzten Docetaxel-Therapie aufgetreten sein muss, damit ein Patient für eine Retherapie mit Docetaxel noch oder nicht mehr infrage kommt, anhand der Evidenzlage unklar. Zwar finden sich Vorschläge für verschiedene Zeitfenster in der Literatur (30 Tage [7], 30 bis 60 Tage [8], 45 Tage [9], 60 Tage [10], 3 Monate [11]), letztlich lässt sich jedoch kein konsentierter zeitlicher Schwellenwert ableiten. Die in diesen Publikationen angewendeten Zeiträume beruhen nicht auf empirisch ermittelten Daten. Zudem wird „Progression“ uneinheitlich definiert, was die Vergleichbarkeit der Schlussfolgerungen erschwert. Zusammenfassend ist die Ableitung eines konkreten Schwellenwertes daher anhand der Studien nicht möglich. Sanofi Aventis definiert eine Population, die "sicher Docetaxelrefraktär ist" als "Patienten mit Progress während oder bis 20 Tage nach der letzten Docegabe"; Das IQWiG akzeptiert dies nicht und führt die Unterteilung auf Basis des Konzeptes der Docetaxelresistenz an.</p> <p>Janssen-Cilag sieht wie das IQWiG Bedarf für eine Definition der Docetaxel Resistenz. Das IQWiG ist jedoch anders als Sanofi Aventis und Janssen-Cilag</p>	
--	---	--

		<p>der Meinung, dass eine Ableitung eines konkreten zeitlichen Schwellenwertes in Bezug auf das Vorliegen einer Progression nicht möglich ist und führt hierzu eine eigene Recherche an.</p> <p>Die vom IQWiG dargestellte Argumentation beruft sich unter anderem auf vier Quellen, welche jedoch nicht geeignet sind, um eine Docetaxel-Resistenz näher zu definieren. Matthew et al. definieren in ihrem Review die Docetaxel Resistenz als einen Progress der Erkrankung unter Docetaxel-Therapie, worunter auch der unmittelbare Zeitraum von 30 Tagen fällt, da die Standard-Applikation von Docetaxel in der Indikation des Prostata-Karzinoms aus der intravenösen Gabe von 75 mg/m² Docetaxel alle 3 Wochen besteht. Die angeführte Definition der Resistenz beruht auf Selbstevidenz. Klinische Studien, unter anderem zur genaueren Untersuchung des Zeitraums nach Beendigung einer Docetaxel-Therapie, werden nicht genannt (Mathew, 2007). Die Übersichtsarbeit von Colloca et al. geht von einer Docetaxel Resistenz aus, wenn es zu einem Progress der Erkrankung während der Therapie oder 30 – 60 Tage nach Abschluss der Therapie kommt (Colloca, 2011). Colloca et al. entnimmt diese Einschätzung dem bereits erwähnten Review von Matthew et al. sowie einer retrospektive Studie von Beekman et al. (Beekman, 2005; Mathew, 2007). Die Studie von Beekman ist jedoch zur Ableitung eines Schwellenwertes einer Docetaxel-Resistenz im Rahmen einer Retherapie nicht heranzuziehen, da die verwandten chemotherapeutischen Regime sehr</p>	
--	--	---	--

		<p>heterogen waren. So wurden bei der Mehrheit der Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie die Kombination aus Paclitaxel, Estramustin und Carboplatin eingesetzt. Hiermit ist festzuhalten, dass weder die Studie von Matthew et al. noch die Studien von Colloca et al. oder Beekman et al geeignet sind, einen zeitlichen Schwellenwert einer Docetaxel-Resistenz abzuleiten. Die vom IQWiG zitierten Studien von Ross et al. und Rosenberg et al. beziehen sich auf Folge-Kombinationstherapien mit Docetaxel plus Carboplatin bzw. Ixabepilon im Vergleich zu Mitoxantron plus Prednison und sind daher ebenfalls nicht zur näheren Bestimmung einer Docetaxel-Resistenz geeignet (Rosenberg, 2007; Ross, 2008). Die hier vom IQWiG benannten Zeiträume von 45 bzw. 60 Tagen stellen Einschlusskriterien für die jeweiligen Studien dar, ohne dass dieser Zeitraum näher begründet wird.</p> <p>Das IQWiG zitiert auch die von Janssen-Cilag im Dossier zu Abirateronacetat genannte Studie von Loriot et al., welche die einzigste voll-publizierte Studie ist, welche die Zeit bis zum Progress der Erkrankung als prädiktiven Faktor für das Therapieansprechen auf eine erneute Docetaxelretherapie untersucht (Loriot, 2010). In dieser retrospektiven unkontrollierten Studie zeigt sich ein Unterschied in der Dauer des Therapieansprechens der Docetaxel Re-Therapie wenn man Patienten vergleicht, bei denen es unter oder kurz nach Beendigung der Therapie (<3 Monate) zu einem erneuten Krankheitsprogress gekommen ist</p>	
--	--	--	--

		<p>im Vergleich zu Patienten, bei denen ein erneuter Progress frühestens 3 Monate nach Abschluss der ersten Docetaxel-Behandlung gekommen ist (Loriot, 2010).</p> <p>Zusätzlich hat Janssen-Cilag aufgrund der vom IQWiG angeführten Argumente eine Literaturrecherche unter Berücksichtigung niederrangigerer Evidenz durchgeführt, um das zeitliche Auftreten einer Progression im Anschluss an eine Docetaxel-Therapie bei Patienten mit mCRPC, unabhängig von der Folgetherapie, näher zu untersuchen. Die systematische Literaturrecherche wurde zwischen dem 05.01. und 12.01.2012 nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin durchgeführt. Zur Beschreibung der genauen Beschreibung der Literatur-Recherche verweisen wir auf den anhängenden vollständigen Report (Analytica International, 2012). Für die bibliographische Literatursuche ergaben sich gesamthaft 2238 Abstrakts (802 RCTs, 810 non-RCTs, 106 systematische Reviews und HTAs und 520 unsystematische Reviews, Editorials und Letters), die von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz geprüft wurden. In die Auswertung wurden insgesamt 18 Voll-Text Artikel, 18 Abstrakts sowie 1 Poster eingeschlossen. Neunzehn Studien lieferten Daten zur mittleren Zeit bis zur Progression nach vorangegangener Erstlinienbehandlung mit Docetaxel. Die Angaben zur Zeit bis zum Auftreten einer Progression nach Beendigung der Erstlinientherapie mit Docetaxel variierten deutlich und umfassten</p>	
--	--	--	--

		<p>insgesamt eine Zeitspanne von 0,7 bis 11,8 Monaten (Agarwal, 2011; Ansari, 2008; Armstrong, 2010; Blesa, 2011; Buchler, 2007; Di Lorenzo, 2010b; Di Lorenzo, 2010a; Di Lorenzo, 2011; Eymard, 2007; Firek, 2010; Gernone, 2010; Harzstark, 2011; Jankovic, 2008; Joung, 2008; Lorient, 2008; Lorient, 2010; Ohlmann, 2005; Pfister, 2008; Robert, 2011; Sevcenco, 2010). Darüber hinaus berichtet Sevcenko et al. in der retrospektiven, unkontrollierten Studie an 51 Patienten, das die Zeit bis zum erneuten Progress nach Abschluss der Docetaxel Therapie prädiktiv ist für das Ansprechen unter einer Docetaxel Retherapie. Die Therapiefreie Zeit betrug 28 Wochen vs. 19 Wochen in als „Responder“ klassifizierten Patienten vs. „Non-Respondern“. Im Vergleich zu den hier dargestellten Ergebnissen bezüglich Dauer bis zur Remission nach Erstlinienchemotherapie stellt die im AMNOG-Dossier aufgeführte Zeit bis zur Progression (Schwelle) von drei Monaten einen plausiblen und konservativen Zeitrahmen dar (Sevcenco, 2010).</p> <p>Zusammenfassend liegen wenige klinische Daten zur Docetaxel Retherapie bei Patienten mit mCRPC vor. Aus Sicht von Janssen-Cilag ist der zeitliche Schwellenwert von >/< 3 Monate zur Bestimmung ob ein Patient für eine Docetaxelretherapie geeignet ist oder nicht, ist unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Datenlage trotz vorhandener Unsicherheiten eine akzeptable Näherung. Janssen-Cilag verweist an dieser Stelle auch auf die inkonsistente Bewertung dieses Sachverhaltes durch das IQWiG, welches auf Seite 42</p>	
--	--	--	--

		<p>hierzu folgendes Fazit zieht:</p> <p><i>„eine Einteilung der Gesamtpopulation in die beiden Teilpopulationen anhand eines validen Schwellenwertes (definierter Zeitpunkt eines Progresses nach letzter Docetaxel-Gabe) nicht möglich erscheint (siehe Abschnitt 2.7.1) und mit 74 % ein Großteil der eingeschlossenen Patienten einen Progress unter Therapie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Docetaxel-Gabe hatte (ein Zeitfenster, für das eine Docetaxel-Resistenz als wahrscheinlich gelten kann)“.</i></p>	
S. 63, Tab. 19	Janssen-Cilag	<p>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>In Tabelle 19 (Seite 63 der IQWiG-Nutzenbewertung Cabazitaxel) beziffert das IQWiG die Größe der Zielpopulation mit 2800 bis 9100 Patienten. Das IQWiG spezifiziert dies weiter und geht davon aus, dass die von Sanofi-Aventis angegebene Anzahl von 3388 Patienten in der Zielpopulation sehr wahrscheinlich eine Unterschätzung darstellt. Janssen-Cilag stimmt dem IQWiG zu und sieht gleichermaßen eine Unterschätzung in der von Sanofi-Aventis angegebenen Zielpopulation.</p> <p>Diese Unterschätzung basiert, nach Meinung von Janssen-Cilag, vor allem auf der Tatsache, dass einige Patienten bereits vor der vollständigen Diagnose, bzw. Dokumentation des Stadiums metastasiert und kastrationsresistent eine</p>	<p>Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. In Entsprechung zu der Berechnung der Patientenzahlen im Rahmen des G-BA-Beschlusses über die Nutzenbewertung von Abirateronacetat vom 29. März 2012 wird für das Jahr 2009 von einer Anzahl von ca. 7.000 Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapie-schemata vorbehandelt sind, ausgegangen. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherte Patienten, deren Anteil mit 10% angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 6300 Patienten als GKV-Zielpopulation verbleiben. Im Hinblick auf die Verteilung der GKV-Zielpopulation auf die beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird in Übereinstimmung mit dem G-</p>

		<p>Docetaxelhaltige Chemotherapie erhalten (Vergleiche Modul 3.2.3 Dossier zu Abirateronacetat). Patienten, deren Prostatakarzinom entweder metastasiert oder kastrationsresistent ist und die eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten, werden in der Berechnung von Sanofi-Aventis nicht berücksichtigt.</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die Größe der Zielpopulation explizit sowohl die Patienten der <i>best supportive care</i>-Population als auch die der Docetaxelretherapie-Population umfasst. Diese beiden Patientenpopulationen werden dahingehend differenziert, dass der jeweilige Patient während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progreredient ist, oder eben nicht (vgl. IQWiG-Nutzenbewertung zu Cabazitaxel, S. 7). „Dieses <i>eingeschränkte Patientenkollektiv</i> [Patienten, die einen Progress während oder nach einer Docetaxelhaltigen-Therapie hatten] <i>ist nicht durch die Fach- und Gebrauchsinformation von Cabazitaxel gedeckt</i>“ (IQWiG-Nutzenbewertung zu Cabazitaxel, S. 35). „...aus der Fach- und Gebrauchsinformation [geht] <i>nicht hervor, dass Cabazitaxel erst beim Scheitern von Docetaxel verabreicht werden kann, sondern bei einer Vorbehandlung mit Docetaxel</i>“ (IQWiG-Nutzenbewertung zu Cabazitaxel, S. 57). Demnach hat das IQWiG bei der Feststellung der Größe der Zielpopulation nicht das gesamte durch die Fach- und Gebrauchsinformation abgedeckte Indikationsgebiet betrachtet.</p> <p>Es bleibt somit unklar, ob und inwiefern sich die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ändern</p>	<p>BA-Beschluss über die Nutzenbewertung von Abirateronacetat vom 29. März 2012 davon ausgegangen, dass 80 bis 90% der Patienten (einer Anzahl von 5040 bis 5670 Patienten) der "Best Supportive Care"-Patientengruppe zuzurechnen sind und 10 bis 20% (eine Anzahl von 630 bis 1260 Patienten) der Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Patientengruppe.</p> <p>Für die beiden Wirkstoffe Abirateronacetat und Cabazitaxel wird entsprechend den zugelassenen Anwendungsgebieten von der selben Zielpopulation ausgegangen.</p>
--	--	--	--

		<p>würde, wenn die Zielpopulation im gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet von Cabazitaxel bestimmt würde.</p> <p>Zur Bestimmung der relativen Anteile der beiden Patientenpopulationen an der Zielpopulation verweist das IQWiG in Tabelle 19 der Nutzenbewertung zu Cabazitaxel auf seine eigenen Berechnungen zu Abirateronacetat. In diesen Berechnungen geht das IQWiG davon aus, dass der Anteil der Docetaxelretherapie-Population an der Gesamtpopulation maximal 50% entspricht.</p> <p>Janssen-Cilag hat in seinem Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung für Abirateronacetat anhand von Daten aus der Literatur und auch aus klinischen Registeranalysen hergeleitet, dass aufgrund des Vorliegens von Resistenzen und Unverträglichkeiten gegen Docetaxel maximal 25% der Patienten der Zielpopulation für eine Docetaxel-Retherapie infrage kommen. Dies gilt unverändert.</p> <p>Es bleibt jedoch unklar, wie sich dieses Verhältnis verschiebt, wenn auch solche Patienten in der Zielpopulation für Cabazitaxel berücksichtigt werden, die zwar mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, deren Erkrankung jedoch nicht progredient ist.</p>	
--	--	---	--

Literatur

Referenzliste

- Agarwal N, Sonpavde G, Sartor O. Cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer. England, Future oncology (London, England) 2011; 7(1): 15-24.
- Analytica International. Progression nach Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Analytica International. 2012
- Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Tanguay JS, Bliss J, Glaholm J. Docetaxel chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer as first-line palliative chemotherapy and subsequent re-treatment: Birmingham experience. *Oncol Rep* 2008; 20(4): 891-896.
- Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de WR, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(1): 203-211.
- Beekman KW, Fleming MT, Scher HI, Slovin SF, Ishill NM, Heller G et al. Second-line chemotherapy for prostate cancer: patient characteristics and survival. *Clin Prostate Cancer* 2005; 4(2): 86-90.
- Blesa JMG, Marco VG, Giner-Bosch V, Fuentes PC, Candel VA. Phase II trial of oxaliplatin and capecitabine after progression to first-line chemotherapy in androgen-independent prostate cancer patients. United States, Lippincott Williams and Wilkins. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 2011; 34(2): 155-159.
- Buchler T, Harland SJ. Chemotherapy for hormone-resistant prostate cancer: Where are we today? *Indian J Urol* 2007; 23(1): 55-60.
- Colloca G, Venturino A, Checcaglini F. Second-line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. *Med Oncol* 2011
- Di Lorenzo G. Phase II study of docetaxel retreatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2010a: 47
- Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R et al. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2011; 107(2): 234-239.
- Di Lorenzo G, Palmieri G, Buonerba C, Marinelli A, De PS, Ferro M et al. Docetaxel retreatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *Abstracts of the 20th Annual Meeting of SIUro* 2010b: 1533
- European Medicines Agency. Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study. European Medicines Agency 2001 [Zugriff am 12.01.2012]. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.

Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int* 2010; 106(7): 974-978.

Eymard JC, Priou F, Zannetti A, Ravaud A, Lepille D, Kerbrat P et al. Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(6): 1064-1070.

Firek P, Pfister DT. Docetaxel rechallenge at PSA relapse after docetaxel chemotherapy at hormone-refractory prostate cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2010: 93-93.

Gernone AG, Troccoli GT, Pagliarulo VP, Pagliarulo AP. Retreatment with docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Eur Urol* 2010; 9(2): 283

Harzstark AL, Rosenberg JE, Weinberg VK, Sharib J, Ryan CJ, Smith DC. Ixabepilone, Mitoxantrone, and Prednisone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel-Based Therapy: A Phase 2 Study of the Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. *Cancer* 2011; 117(11): 2419-2425.

Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N et al. Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology* 2011

IQWiG. Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011a; IQWiG-Berichte - Nr. 112 [Zugriff am 20.01.2012a]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.

IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. 2011b [Zugriff am 20.01.2012b]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

IQWiG. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011c; IQWiG Berichte Jahr 2011 Nr. 96 [Zugriff am 20.01.2012c]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

IQWiG. Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012; IQWiG-Berichte - Nr. 114 [Zugriff am 20.01.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003_Cabazitaxel_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.

Jankovic B, Beardsley E. Rechallenge with docetaxel as second-line chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) after previous docetaxel: A population based analysis. *ASCO Meeting Abstracts* 2008: 196

Janssen-Cilag. Position der Firma Janssen-Cilag GmbH zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß §6 Kapitel 5 Verfahrensordnung für die Bewertung des Zusatznutzens des neuen Wirkstoffs Abirateronacetat (Zytiga™) in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. 2011. unpublished report.

Joung JY, Jeong IG, Han KS, Kim TS, Yang SO, Seo HK et al. Docetaxel chemotherapy of Korean patients with hormone- refractory prostate cancer: comparative analysis between 1st-line and 2nd-line docetaxel. *Korea (South), Yonsei medical journal* 2008; 49(5): 775-782.

Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di PM, Escudier B, Bossi A et al. THE DELAY FROM THE LAST CYCLE OF DOCETAXEL-BASED CHEMOTHERAPY TO PROGRESSION IS A STRONG PREDICTIVE FACTOR OF ACTIVITY OF SECOND LINE DOCETAXEL IN

CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. OXFORD UNIV PRESS, GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND. *Annals of Oncology* 2008; 19(S8): 199-199.

Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di PM, Escudier B, Bossi A et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(10): 1770-1772.

Mathew P, Dipaola R. Taxane refractory prostate cancer. *J Urol* 2007; 178(3 Pt 2): S36-S41.

National institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. NICE 2009 [Zugriff am 12.01.2012]. URL: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>.

Ohlmann CH, Engelmann UH. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen (PSA) relapse in men with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) previously treated with docetaxel-based chemotherapy. *ASCO Meeting Abstracts* 2005: 4682

Pfister D. Docetaxel - Rechallenge bei PSA - Rezidiv nach Docetaxel Chemotherapie bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPCA). *DGU* 2008: P 3.15

ratiopharm G. Prednison-ratiopharmr 5 mg Tabletten. FachinfoService der Roten Liste 2008 [Zugriff am 20.09.2011].

ratiopharm G. Prednisolon-ratiopharmr 5 mg/-50 mg Tabletten. FachinfoService der Roten Liste 2010 [Zugriff am 20.09.2011].

Robert L, Maroto JP, Sebio A, Martin C, Palou J, Sancho G. Docetaxel rechallenge in patients with prostate cancer progressing under castration levels of testosterone (PPuCT): A single-center study. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 9(29(15_suppl)): e15105

Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, Michaelson D, Hussain MH, Wilding G et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients : randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer* 2007; 110(3): 556-563.

Ross RW, Beer TM, Jacobus S, Bublely GJ, Taplin ME, Ryan CW et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer* 2008; 112(3): 521-526.

Sanofi Aventis. Fachinformation Jevtana 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Rote Liste, 2011: 1-8. [Zugriff am 19.08.2011].

Sevcenco S, Kramer G, Klarte T, Szendroi A, Marberger M. PREDICTORS OF RESPONSE TO DOCETAXEL RE-TREATMENT IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. *Eur Urol* 2010; 9(6): 658

Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Düsseldorf, Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). 2009

Wolff JM, (Hrsg.). Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom. Bremen, Uni-Med Verlag AG. 2009; 3. Auflage

5.10 Stellungnahme Roche Pharma AG.

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel/Jevtana®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dr. Jörg Ruof/Dr. Niko Andre</p>	<p>Quantifizierung des Zusatznutzens</p> <p>Die Quantifizierung des Zusatznutzens stellt ein zentrales Element der frühen Nutzenbewertung dar. Die Tatsache, dass das IQWiG im Rahmen einer laufenden Nutzenbewertung einen eigenen Vorschlag präsentiert, zeigt dass diesbezüglich noch Regelungsbedarf besteht.</p> <p>Die Operationalisierung/Quantifizierung des Zusatznutzens bzw. die Festlegung der Grenzwerte kann unseres Erachtens in dieser Form nicht vom IQWiG festgelegt werden, da es sich nicht um eine nachrangige Konkretisierung im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben handelt, sondern die Verordnung durch diese Konkretisierung erst anwendbar wird.</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <p>Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung (=AM-NutzenV)</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt (vgl. Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 4).</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20 Z. 5	Dr. Jörg Ruof/Dr. Niko Andre	<p>2.4.1 Ergebnisse zur best supportive care-Population</p> <p>Der pU belegt den Zusatznutzen für die ursprüngliche Gesamt-Population mit einer Zulassungsstudie. Das IQWiG weicht bezüglich der zu betrachtenden Population/en (Gesamt-Population vs. 2 getrennte Patientenpopulationen) von der Darstellung des pU ab.</p> <p>Das IQWiG unterscheidet zwischen <i>Docetaxel-Retherapie</i>-Population und <i>Best supportive care</i>-Population. Nach Ansicht des IQWiG liegen somit nur Daten für die <i>Best supportive care</i>-Population vor (da es in der TROPIC-Studie keine Daten zu einem Vergleich von Mitoxantron+Docetaxel vs. Docetaxel gibt).</p> <p>Aus diesem Sachverhalt leitet das IQWiG nur einen</p>	<p>Zum Punkt "Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Seiten 37 - 39.</p>

		<p>Hinweis und keinen Beleg für den festgestellten Zusatznutzen ab „Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die TROPIC-Studie nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1)“. Eine weitere Begründung findet sich an dieser Stelle nicht.</p> <p>Im Abschnitt 2.7.8.1 wird auf Seite 52 vom IQWiG auf den Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 38) verwiesen: „Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen [157]“ 157: (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 5-6).</p> <p>Das benannte EMA-Dokument enthält den Abschnitt „III One Pivotal Study“ in welchem unter „III.2 Prerequisites for one pivotal study applications“ die Kriterien für die besonderen Anforderungen für den Fall einer einzigen Zulassungsstudie nennen.</p> <p>Die IQWiG Aussage „Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die TROPIC-Studie nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1)“, erlaubt es nicht, nachzuvollziehen, welche Gründe konkret für diese Ablehnung gesprochen haben, bzw. welche Kriterien der EMA-Anforderungen vom pU nicht erfüllt wurden. Dies wäre aus unserer</p>	
--	--	--	--

		<p>Sicht aber nötig, um als pU auf diese Ablehnung des IQWiG adäquat reagieren zu können.</p> <p>Des Weiteren steht dieses Vorgehen des IQWiG somit nicht im Einklang mit der Tatsache, dass die EMA faktisch eine einzige Studie zur Zulassung von Cabazitaxel als ausreichend betrachtet hat.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung :</u></p> <p>Das IQWiG liefert ggfs. eine im Detail nachvollziehbare Begründung für die Ablehnung einer Studie als Beleg anhand der von der EMA genannten Kriterien/Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung (=AM-NutzenV)</p>	
S. 24, Tab. 13	Dr. Jörg Ruof/Dr. Niko Andre	<p>2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens</p> <p>Die verwendete Methodik basiert auf der in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 dargestellten Tabelle (IQWiG et al. 90). Die quantitative Operationalisierung der Grenzen der jeweiligen Endpunkte ist nicht nachvollziehbar, da die Begründung der Schwellenwerte für die Bestimmung des Zusatznutzens in 10 der 12 Zeilen fehlt. Lediglich für eine Kategorie (erheblicher Zusatznutzen bei Mortalität) wird eine klinische Untersuchung zitiert (Djulbegovic et al. 632-42). Allerdings bestehen auch diesbezüglich Unklarheiten:</p> <p>Es ist nachvollziehbar, weshalb eine Untersuchung aus dem Bereich der Onkologie gewählt wurde. Es</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt (vgl. Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 4).</p>

	<p>kann allerdings nicht davon ausgegangen werden, dass das Overall-Survival-Niveau in allen Indikationen das gleiche ist, und damit neue Therapieformen ähnlichen „room-for-improvement“ hätten. Deshalb stellt sich die Frage, mit welcher Rationalen dieses Bewertungsmodell auf den Bereich des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms (mHRPC) Anwendung findet?</p> <p>Die Untersuchung selbst mischt sehr viele Indikationen aus der Onkologie, die selbst innerhalb der Onkologie unterschiedlich behandelt werden müssen.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum erheblicher Zusatznutzen nur mit „spectacular advances“ erreicht werden kann, und so auf 2% der Fälle beschränkt wird (Djulbegovic et al. 632-42)</p> <p>Dies bedeutet, dass zur Operationalisierung der Grenzen der jeweiligen Endpunkte vom IQWiG ein Verfahren in Anwendung gebracht wird, was im Bereich der Onkologie nur bedingt nachvollziehbar ist und für Produkte außerhalb der Onkologie (z.B. Ticagrelor[®]) aus o.g. Gründen nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Diese Vorgehensweise führt unseres Erachtens zu einer Quantifizierung des Zusatznutzens, welche weder transparent, nachvollziehbar oder rational</p>	
--	--	--

		<p>begründet erscheint.</p> <p>Des Weiteren möchten wir an dieser Stelle nochmals auf die von Herrn Prof. Dr. Dr. Daniel Strech erarbeitete Stellungnahme verweisen (Strech 228-39) , welche das Thema Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene und die dazugehörigen Tabellen 30-32 ausführlich würdigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung :</u></p> <p>Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung (=AM-NutzenV)</p>	
S. 54, Z. 2	Dr. Jörg Ruof/Dr. Niko Andre	<p>2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten</p> <p>Grundsätzlich können wir die Einschätzung des IQWiG/pU die bzgl. PFS als Surrogatendpunkt nicht nachvollziehen.</p> <p>In der Onkologie orientiert sich die Auswahl von therapeutischen Maßnahmen in großem Maße an der Ausdehnung des Tumors. Zur Operationalisierung der Messung der Ausdehnung wird die sog. TNM-Klassifikation herangezogen. Diese fasst Parameter zusammen, welche sowohl in klinischen Studien als auch im klinischen Alltag als wichtige Schätzer für die</p>	Zum Punkt "Nichtberücksichtigung des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben (PFS)" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Seiten 59 - 60.

	<p>Morbiditätslast von Tumoren herangezogen werden. Eine Ablehnung bzw. eine Abqualifizierung als Surrogatparameter, vor allem der aus den TNM-Parametern abgeleiteten RECIST-Kriterien, kann aus unserer Sicht nicht nachvollzogen werden. Geht man davon aus, dass Morbidität Bewertungsdimension aus eigenem Wert ist, müssen daraus abgeleitete und innerhalb der onkologischen Morbiditätsmessung zentrale Messgrößen auch nicht gegenüber Mortalitätsgrößen „validiert“ werden, um ihnen auf diesem Umweg Rang als patientenrelevanten Endpunkte zuzuerkennen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Akzeptanz von PFS als patientenrelevanter Endpunkt durch den G-BA.</p>	
--	---	--

Djulgovic, B., et al. "Treatment success in cancer: new cancer treatment successes identified in phase 3 randomized controlled trials conducted by the National Cancer Institute-sponsored cooperative oncology groups, 1955 to 2006." Arch. Intern Med 168.6 (2008): 632-42.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points To Consider On Application With 1. Meta Analyses; 2. One Pivotal Study. 5-6. 31-5-2001.

Ref Type: Generic

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. 38. 23-9-2011. Dillenburger Str. 27, 51105 Köln, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ref Type: Generic

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. [IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80]. 21-11-2011. Dillenburger Str. 27, 51105 Köln, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ref Type: Generic

IQWiG, Schüler, Y. B., Gerber, A., Kaiser, T., Kerekes, M. F., Schwalm, A., Skipka, G., Waffenschmidt, S., and Wieseler, B. Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 90. 29-9-2011. Dillenburger Str. 27, 51105 Köln, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ref Type: Generic

Strech, D. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ticagrelor - 6.10 Stellungnahme Professor Dr. Dr. Strech, Medizinische Hochschule Hannover. 228-39. 15-12-2011. Gemeinsamer Bundesausschuss.

Ref Type: Generic

5.11 Stellungnahme Takeda Pharma GmbH

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel/Jevtana®
Stellungnahme von	Takeda Pharma GmbH Viktoria Allee 3 – 5 52066 Aachen Rüdiger Sandtmann

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda Pharma GmbH	<p>Hintergrund / Betroffenheit:</p> <p>Takeda Pharma ist als forschender Arzneimittelhersteller, der in dem Indikationsgebiet des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms (mHRPC) neue Arzneimittel entwickelt und klinische Studien durchführt, von der frühen Nutzenbewertung von Cabazitaxel gemäß §35a SGB V betroffen.</p> <p>In dem genannten Indikationsgebiet befindet sich die Substanz Orteronel, TAK 700 (1,2) in Phase 3 der klinischen Entwicklung.</p> <p>Projektsponsor ist Millenium Pharmaceuticals, Inc, Millenium-The Takeda Oncology Company (3).</p>	
Takeda Pharma GmbH	<p>Bezugnahme auf Kapitel 2.7.1. (Seite 32/33) der Dossierbewertung A11-24</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Der GBA legt für die Indikation mHRPC unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien fest:</p> <p>Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon</p>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH, Seiten 86 - 89.</p> <p>Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht</p>

	<p>sowie „best supportive care“ (BSC) (z.B. adäquate Schmerztherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommt, sowie</p> <p>Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxelhaltige Chemotherapie infrage kommen („Rechallenge“).</p> <p>Auf Seite 33 der Dossierbewertung zu Cabazitaxel fordert das IQWiG eine Abgrenzung der beiden Populationen und eine Konkretisierung, wozu ein definiertes Zeitfenster festgelegt werden müsse, innerhalb dessen ein Progress nach der letzten Docetaxel Gabe aufgetreten sein müsse, um einen Patienten Docetaxel refraktär / - resistent zu erachten. Gleichzeitig wird weiter unten im gleichen Textblock auf Literatur verwiesen, die nach Auffassung des IQWiG eine Ableitung eines konkreten Schwellenwertes für eine Progression nach der letzten Docetaxel-Therapie, damit ein Patient für eine Retherapie mit Docetaxel noch oder nicht mehr in Frage komme, unmöglich macht.</p>	<p>durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best SupportiveCare"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen. Es wird von einer Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung von ca. 6300 Patienten ausgegangen (vgl. Abschnitt B Punkt 2.2, Seiten 20 - 21) und entsprechend von einer Anzahl von 5040 bis 5670 Patienten für die "Best Supportive Care"-Patientengruppe bzw. einer Anzahl von 630 bis 1260 Patienten für die "Docetaxel-Retherapie"-Patientengruppe.</p> <p>Was die Bewertung des Zusatznutzens von Cabazitaxel für Patienten anbelangt, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, so gilt ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§35a Abs.1 Satz 5 SGB).</p>
--	--	--

	<p>Allgemeine Anmerkung:</p> <p>Die oben genannte Argumentation als Begründung für eine Aufteilung der mHRPC Population ist aus Sicht von Takeda Pharma unklar und stellt einen Hersteller von Arzneimitteln zur Anwendung beim mHRPC vor Probleme beim Studiendesign.</p> <p>An dieser Stelle wären konkrete Vorgaben des GBA, ab wann für die Population der GKV ein Patient als Docetaxel refraktär zu betrachten sein soll für den Hersteller hilfreich.</p> <p>Ausserdem wären solche konkreten Vorgaben auch für den behandelnden Arzt zur Orientierung beim Einsatz von neuen Arzneimitteln beim mHRPC wünschenswert.</p> <p>Aus Sicht von Takeda Pharma ist die oben genannte Argumentation nicht dazu geeignet, ein Teil der vom pU vorgelegten Evidenz zu Cabazitaxel unberücksichtigt zu lassen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer macht für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen geltend (vgl. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Cabazitaxel am 21.02.2012).</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	----------------	--	---

(1) Orteronel NCT01193257, www.clinicaltrials.gov, abgerufen am 02.02.2012

(2) Orteronel NCT01193244, www.clinicaltrials.gov, abgerufen am 02.02.2012

(3) Information zu Millenium – The Takeda Oncology Company

5.12 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel (Jevtana®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p>Einführung</p> <p>Am 16. Januar 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Cabazitaxel (Jevtana®) von Sanofi-Aventis gegen metastasiertes, hormonresistentes Prostatakarzinom (mHRPC) veröffentlicht. Darin hat das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten ab 65 Jahre und einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich) für Patienten bis 65 Jahren im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) ermittelt. Für Patienten, bei denen eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage kommt, hat das IQWiG keinen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der Hersteller beanspruchte für Cabazitaxel im Vergleich zu BSC einen erheblichen Zusatznutzen für Docetaxel-refraktäre mHRPC-Patienten in der 2nd-Line-Therapie. Für die Docetaxel-Retherapie-Population hatte der Hersteller keinen Zusatznutzen abgeleitet. Im Rahmen der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Mortalität in der BSC-Population festgestellt (statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten über 65 Jahre). Bei jüngeren Patienten liegt ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen vor. Dabei wird das Ausmaß als nicht quantifizierbar, jedoch maximal beträchtlich eingestuft. Diese Feststellungen erfolgten bezüglich der Therapie Cabazitaxel-Prednison-BSC versus Mitoxantron-Prednison-</p>	

BSC. Bei der Betrachtung der Morbidität konnte kein Zusatznutzen für den Endpunkt Veränderung des PPI-Scores bei Schmerz festgestellt werden. Diese Skala erfasst mehrere Schmerzparameter. Bei Nebenwirkungen sieht das IQWiG, abweichend von der Einschätzung des Herstellers, möglicherweise einen Hinweis für das Auftreten von Schäden. Die Datenlage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sah das IQWiG als unzureichend. Daher wird ein diesbezüglicher Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Für Patienten in der Docetaxel-Retherapie-Population wird ein Zusatznutzen von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vom IQWiG nicht gesehen. Die IQWiG-Bewertung weicht hinsichtlich der Aufteilung des Gesamtanwendungsgebiets in verschiedene Populationen maßgeblich vom Vorgehen des Herstellers ab. Der Hersteller entschied sich begründet für eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie als vom G-BA empfohlen. In die IQWiG-Nutzenbewertung wurde eine offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie (TROPIC) eingeschlossen. In dieser Studie wurde Cabazitaxel in Kombination mit Prednison und BSC mit einer Behandlung mit Mitoxantron in Kombination mit Prednison und BSC verglichen. Dabei wurde Mitoxantron als Komponente der BSC eingestuft. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Der IQWiG-Bewertung ist zu entnehmen, dass von der neuen Therapie mit Cabazitaxel (Jevtana®) Patienten mit einem metastasierten, hormonresistenten Prostatakarzinom profitieren können. Insbesondere wird der beträchtliche Zusatznutzen dieser Therapie in der Population BSC für die Männer über 65 Jahre attestiert. Bei den unter 65-Jährigen gibt es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, höchstens beträchtlichen Zusatznutzen. Hierbei fällt auf, dass die IQWiG-eigene Formulierung sehr ungenau

	<p>geraten ist und viel Spielraum für Interpretationen zulässt. Darüber hinaus hat das IQWiG erneut das Anwendungsgebiet abweichend vom eingereichten Dossier des Herstellers in mehrere Indikationsgebiete unterteilt.</p> <p>Im Weiteren wird auf einzelne Aspekte detailliert eingegangen.</p>	
vfa	<p>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG stützt seine Nutzenbewertung zu Cabazitaxel auf eine Zulassungsstudie (TROPIC). Der Hersteller beschreibt die Güte der Studie und leitet daraus ein niedriges Verzerrungspotential ab. Aus Sicht des IQWiG erfüllt diese Studie nicht die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Beleges aus einer einzelnen Studie gestellt werden. Es verweist diesbezüglich auf die Allgemeinen Methoden 4.0. Dies aus Sicht des vfa nicht nachvollziehbar, werden die folgenden Anforderungen an einen Beleg durch eine einzelne Studie gestellt vom IQWiG gestellt (IQWiG 2011): „Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen“. Das IQWiG erläutert diese Anforderungen nicht näher, sondern verweist auf das Dokument der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) CPMP/EWP/2330/99 „Points to consider in applications with 1. Meta-Analysis; 2. One pivotal study“ (European Medicines Agency, 2001). Die EMA macht darin deutlich, dass eine Phase III Studie prinzipiell eine Studie ist, welche bereits vorangegangene Ergebnisse validiert und bestätigt. Die EMA legt in diesem Papier die Voraussetzungen fest, die an eine Phase III Studie gestellt werden, um diese Studie als alleinige Evidenz anzuerkennen. Daran gemessen ergeben sich die im Folgenden dargestellten Kriterien der Evidenz und die Erfüllung der Kriterien durch die TROPIC-Studie:</p> <p>1. Qualitativ hochwertige, kontrollierte Studie mit einer hinreichend</p>	<p>Zum Punkt "Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Seiten 37 - 39.</p>

	<p>großen Anzahl an Patienten</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Eine Patientenpopulation mit einer ausreichenden Vielzahl an Symptomen und Krankheitszuständen 3. Studiendaten müssen von einer adäquat großen Zahl an Versuchsleitern bzw. in Versuchszentren aufgenommen worden sein 4. Das untersuchte Produkt muss ein positives Risiko-Nutzenverhältnis in der angestrebten Population und der zugewiesenen Dosierung vorweisen <p>Die EMA legt Wert darauf, dass bei Vorlage nur einer Studie die Ergebnisse sehr überzeugend sind, d.h. über eine statistische Signifikanz hinaus die klinische Relevanz gegeben ist. In diesem Zusammenhang legt die EMA folgende Kriterien zugrunde:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interne Validität der Studie: Keinen Hinweis einer Verzerrung 2. Externe Validität: Von der Studienpopulation sollte eine Extrapolation gezogen werden können. 3. Klinische Relevanz: Der Behandlungseffekt muss groß genug sein, um einen klinischen Nutzen vorweisen zu können. 4. Statistische Signifikanz: Es sollte eine statistische Signifikanz von deutlich unter dem üblichen p-Wert von 0.05 vorgelegt werden und der Konfidenzintervall soll sehr eng um den Punktschätzer liegen. 5. Datenqualität gewährleistet 6. Interne Konsistenz: Ähnliche Effekte in unterschiedlichen vorher festgelegten Subpopulationen 7. Zentren-Effekt: Keines der Studienzentren sollte eine dominierende Stellung einnehmen. 	
--	---	--

	<p>8. Plausibilität der getesteten Hypothese.</p> <p>Das IQWiG trägt allerdings keine Erklärung vor, warum es bei der Nutzenbewertung von Cabazitaxel nicht von der Ausnahmeregelung Gebrauch macht. Damit bleibt unklar, warum der Zusatznutzen, bewertet auf Basis der TROPIC-Studie, nicht als belegt eingestuft wird. Es wird darüber hinaus auf die Inkonsistenz des IQWiG bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit als „Beleg“ und „Hinweis“ hingewiesen. Auch der Nutzenbewertung Auftrag A11-02 (IQWiG, 2011c) liegt nur eine Studie zugrunde. Dennoch stellt das IQWiG für eine Indikation einen Beleg für den Zusatznutzen fest. Angesichts der inkonsistenten Beurteilung erscheint diese Vorgehensweise nicht nachvollziehbar. Aus Sicht des vfa ist auch bei Vorlage nur einer Studie ein Beleg für den medizinischen Zusatznutzen möglich.</p>	
vfa	<p>2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung</p> <p>Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabazitaxel für die <i>best-supportive-care</i>-Population (Alter >65 Jahre) für den Endpunkt Gesamtüberleben das Ausmaß des Zusatznutzens als erheblich eingestuft. Diese Einstufung leitet das IQWiG aus einem eigenen Vorgehen zur Klassifizierung des Zusatznutzens ab, wonach der erreichte obere Grenzwert des Konfidenzintervalls des zum Endpunkt gehörenden Effektschätzers ausschlaggebend ist. Unabhängig davon, dass das Ergebnis der Klassifizierung positiv ausfällt, stellt dieses Vorgehen keinen internationalen Standard der EbM dar. Das Vorgehen kann zu konfligierenden Ergebnissen führen. Als „erheblich“ wird – der vorgeschlagenen IQWiG-Methodik folgend – eine Verlängerung der Überlebensdauer erst dann eingestuft, wenn der aus einem gewünschten Effekt abgeleitete Schwellenwert von 0,85 durch die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls unterschritten wird. Je nach Schwere des Krankheitsbildes könnte aber auch ein Ergebnis als erheblichen Zusatznutzen stiftend</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt (vgl. Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 4).</p> <p>Der G-BA folgt bei seiner Bewertung des Nutzens von Cabazitaxel für die Patientengruppe "Best Supportive Care" nicht der Unterteilung der Patientengruppe in Patienten, die</p>

	<p>gesehen werden, wenn die Schwelle überschritten wird. In anderen HTA Agenturen (siehe NICE) wird beispielsweise bei schweren Krankheiten mit fatalen Verläufen in den letzten zwei Jahren die Kriteriensetzung dem Krankheitsbild angepasst und kein rigider Algorithmus angewendet.</p>	<p>jünger als 65 Jahre sind, und in Patienten, die 65 Jahre oder älter sind.</p>
--	---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

Referenzliste

de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.

European Medicines Agency. Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study. European Medicines Agency 2001 [Zugriff am 12.01.2012]. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003657.pdf.

IQWiG. Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011a; IQWiG-Berichte - Nr. 112 [Zugriff am 20.01.2012a]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.

IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. 2011b [Zugriff am 20.01.2012b]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

IQWiG. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011c; IQWiG Berichte Jahr 2011 Nr. 96 [Zugriff am 20.01.2012c]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

IQWiG. Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012; IQWiG-Berichte - Nr. 114 [Zugriff am 20.01.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003_Cabazitaxel_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.

National institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. NICE 2009 [Zugriff am 12.01.2012]. URL: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>.

Sanofi A. Fachinformation Jevtana 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Rote Liste, 2011: 1-8. [Zugriff am 19.08.2011].

6. Auswertung der mündlichen Anhörung

Das Wortprotokoll ist als Anlage der zusammenfassenden Dokumentation beigefügt.

Es wurden im Wesentlichen keine Argumente vorgetragen, die nicht bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingebracht und bewertet wurden.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Cabazitaxel

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 21. Februar 2012
von 9.04 Uhr bis 10.40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Prof. Dr. Paar

Herr Dr. Aguirre

Herr Dr. Sievert

Frau Dr. Rosenfeld

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Dr. Donatz

Herr Dr. Fleischmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Throm

Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Frick

Frau Lietz

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr PD Dr. Fetscher

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Krebsgesellschaft (DKG):**

Herr PD Dr. Honecker

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Beginn der Anhörung: 9.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie sehr herzlich zu unserer ersten von vier Anhörungen, zur Anhörung zu Cabazitaxel zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Sie haben, wie ich sehe, dem Schnee erfolgreich die Stirn geboten. Von daher können wir mit der Anhörung beginnen.

Ich möchte zunächst feststellen, wer an der Anhörung teilnimmt: für die Firma Sanofi-Aventis Herr Professor Paar, Herr Dr. Aguirre, Herr Dr. Sievert und Frau Dr. Rosenfeld, für die Firma Janssen-Cilag Frau Dr. Donatz und Herr Dr. Fleischmann, für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Throm und Herr Dr. Dintsios – er wird gleich noch eintreffen –, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Frick und Frau Lietz, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Mühlbauer und Herr Privatdozent Dr. Fetscher, für die Deutsche Krebsgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Honecker sowie für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Herr Professor Wörmann.

Ich schlage vor, die Anhörung wie die vorherigen Male strukturiert ablaufen zu lassen. Das heißt: Wir werden zunächst einige Schwerpunkte aufrufen und Ihnen Gelegenheit geben, sich dazu zu äußern. Sie müssen also nicht einen Gesamtvortrag halten, zu dem wir dann insgesamt Fragen stellen, sondern wir werden die Fragestellungen, die sich aufgrund der Nutzenbewertung durch das IQWiG und Ihrer Stellungnahme ergeben, schrittweise gemeinsam durchgehen. Die betroffene Firma kann natürlich in ihrer Einleitung etwas weiter ausholen. Aber meiner Meinung nach wäre es gut, wenn wir das stufenweise abhandeln. Würden Sie es auch für sinnvoll halten, dass wir das so machen?

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Das ist in Ordnung. Wir würden allerdings gern am Anfang zwei, drei allgemeinere Ausführungen machen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, natürlich. Das ist klar. Dazu gebe ich Ihnen, Herr Professor Paar, auch gleich das Wort.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Ich will mit einigen einleitenden Sätzen beginnen, die aber wirklich nur Stichworte geben sollen.

Aus unserer Sicht ist es gut, dass heute vor allen Dingen die Themen „Refraktarität“ sowie „Zusatznutzen bezogen auf die Patienten unter und über 65 Jahre“ noch einmal diskutiert werden.

Es handelt sich – das vielleicht als kleine Erinnerung an alle hier – bei der Therapie, über deren Nutzenbewertung heute gesprochen wird, um eine wirkliche Endtherapie, also eine Zweitlinientherapie, zu der sich der behandelnde Arzt nach – bedauerlicherweise – Versagen einer Hormontherapie und Versagen einer Zytostatikatherapie entschließt. Diesen wichtigen Aspekt sollten wir nicht vergessen, wenn wir heute über einige Punkte sprechen.

Die Zweitlinientherapie hat sich in den letzten Monaten aufgrund von Studienlage und Zulassung entwickelt. Sie haben ein anderes Präparat hier besprochen. Insofern gibt es schon einen neuen Therapiestandard. Dass das auch für die Behörden eine neue Situation ist, hat auch die Zulassung von Jevtana® für das sogenannte Härtefallprogramm des BfArM gezeigt. Wie Sie wissen, erlaubt die Bundesoberbehörde ja nur dann ein Härtefallprogramm, also noch vor Zulassung, wenn für die Patienten wirklich keine Therapiealternative gegeben ist. Das ist eine ganz wichtige Vorbemerkung, die man sich in Erinnerung rufen sollte.

Zum klinischen Entwicklungsprogramm von Cabazitaxel: Wenn man die große Phase-III-Zulassungsstudie liest, erkennt man das Bemühen, wirklich Patienten einzuschließen, die einen klaren Progress nach einer Vortherapie mit Taxotere® zeigten. Die Patienten waren im Median vier bis sechs Zyklen behandelt worden und haben dann einen Progress gezeigt. Wichtig für die Anwendung von Cabazitaxel ist auch die Lernkurve, ein Wort, das in diesem Zusammenhang vielleicht komisch klingt, sich aber in der Tat in den letzten Monaten ergeben hat. Im Rahmen der Studie hat es in Bezug auf die Nebenwirkungen dieser zytostatischen Therapie Amendments gegeben, die dazu geführt haben, dass die Verträglichkeit im zweiten Teil der Studie deutlich besser geworden ist. Das bestätigen auch die Daten, die wir im Compassionate Use Program, im Härtefallprogramm, erhoben haben.

Wir sind auch dankbar, dass wir heute das Thema unter dem Aspekt des unterschiedlich gewichteten Zusatznutzens für Patienten unter und über 65 Jahre diskutieren können. Wie aus der Studie ersichtlich, ist festzustellen, dass die Patienten über 65 und unter 65 Jahre unter Jevtana® eine gleich lange Lebenszeit hatten, nämlich 15 Monate. Der kleine Unterschied hat sich im Wesentlichen aus unterschiedlichen Ergebnissen im Vergleichsarm ergeben.

Erneut hat das IQWiG etwas getan, was wir in dieser Form so nicht verstehen. Es hat nämlich die Grenze von Heterogenität anders definiert, als wir sie analog vieler publizierter Daten von Cochrane festgelegt haben. Auch das ist sicherlich ein Aspekt, über den wir heute noch einmal sprechen sollten, nämlich dass eine Grenze für Heterogenität bei ei-

nem p-Wert von 0,11 nicht dem entspricht, was in vielen anderen Publikationen zu sehen ist. Dazu habe ich in den letzten Tagen eine Stellungnahme der Firma Bayer bekommen.

Die Firma Bayer ist übrigens heute nicht eingeladen, obwohl auch sie ein Entwicklungspräparat in der gleichen Indikation hat und sicherlich sehr daran interessiert wäre, etwas über Vergleichstherapiediskussionen und Patientenpopulationen zu erfahren. Die schriftliche Stellungnahme der Firma Bayer liegt Ihnen ja vor. Sie hat, wie ich finde, noch einmal sehr überzeugend dargelegt, warum auch aus ihrer Sicht dieses doch sehr harte Ergebnis in Form einer tatsächlichen Änderung, nämlich Herabstufung der Ergebnissicherheit aus diesem Subgruppentest, so nicht gerechtfertigt ist. Dort sind noch einmal die Punkte aufgeführt, die das IQWiG in seinen *Allgemeinen Methoden 4.0* veröffentlicht hat.

Es bleibt dabei, dass das IQWiG aus unserer Sicht in dieser Bewertung über sein eigenes, zugebenermaßen schon etwas älteres Methodenpapier hinausgeht, aber das falsifiziert ja nicht die Dinge, die das IQWiG selber geschrieben hat, nämlich dass man eigentlich Ergebnisse aus entsprechenden Subgruppenanalysen nur „unter starkem Vorbehalt in Bewertungen einfließen“ lassen sollte. Deswegen erscheint uns die Herabstufung der Ergebnissicherheit für diese etwas jüngeren Patienten bei gleicher Überlebensdauer – ich wiederhole es noch einmal – nicht gerechtfertigt.

Entlang dieses roten Fadens sollten wir heute aus unserer Sicht als pharmazeutischer Unternehmer diskutieren. Wie ich sehe, findet sich dies ja auch genau in Ihren Punkten wieder. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Wir kommen damit zu Punkt 1:

Allgemeine Aspekte

- Durchführung der Nutzenbewertung für die Docetaxel-Retherapie-Population

Hier geht es vor allem um die Altersdifferenzierung, also um Patienten, die älter oder jünger als 65 Jahre sind. Ich möchte gerne die übrigen Beteiligten fragen: Wollen Sie sich dazu ergänzend äußern? – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ein Punkt ist: Medizinisch gesehen ist die Alterseinteilung in dieser Gruppe extrem schwierig. Wir haben in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen, von einer numerischen Altersbegrenzung, gerade auch mit Blick auf die älteren Patienten, abzukommen. Es geht um den Allgemeinzustand. Es geht um Komorbidität. Es geht um ganz andere Patientenpräferenzfragen als solche, die sich durch ein numerisches Alter erfassen ließen. Vielleicht kann Herr Honecker noch etwas dazu sagen,

denn die geriatrische Onkologie ist sein Forschungsgebiet.

Ich halte es für außerordentlich schwierig, wenn jetzt auf einmal wieder durch die Hintertür eine Altersgrenze von 65 Jahren diskutiert wird, während wir gerade versuchen, patientengerecht zu handeln. Es gibt 60-Jährige, die ich nie mit Cabazitaxel behandeln würde, und es gibt 70-Jährige, denen ich das überhaupt nicht vorenthalten würde, weil sie sich in einem sehr guten Zustand befinden. Also: Medizinisch gesehen kann das Alter von 65 kein Kriterium sein.

Ich persönlich glaube, dass die Statistik nicht stimmt. Cabazitaxel wäre das erste Zytostatikum, das im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit bei jüngeren Patienten schlechter wirkt als bei älteren. Ich glaube, das Problem sind eher die kleinen Zahlen. Egal, ob Leukämie, Lymphome, Hodenkrebs, Brustkrebs, Eierstockkrebs – immer schneiden die älteren Patienten schlechter ab als die jüngeren. Deswegen finde ich es schwierig, daraus für die Nutzenbewertung eine Statistik abzuleiten.

Das politische Signal finde ich noch schwieriger, denn es wäre so, dass die jüngeren Patienten im Zweifelsfall für dieselbe Therapie weniger bezahlen würden als die älteren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es noch Ergänzungen vonseiten der Deutschen Krebsgesellschaft? – Bitte schön.

Herr PD Dr. Honecker (DKG):

Guten Morgen! Ich kann mich nur Herrn Professor Wörmann anschließen. Wir sind gerade dabei, den sogenannten Ageism – so bezeichnet man das im englischen Sprachraum – gegen die Älteren vom Tisch zu fegen. Ich würde es für ein schlechtes Signal halten, wenn wir jetzt aufgrund von Subgruppenanalysen ein Ageism gegen Jüngere einführen, die, wie Herr Wörmann auch schon ausgeführt hat, zweifelhafte Ergebnisse bringen. Ich wusste nicht, wie ich meinen Patienten verständlich machen soll, dass ein bestimmtes Medikament nicht eingesetzt werden kann, weil aufgrund einer vorher statistisch nicht gepowerten Subgruppenanalyse das Medikament weniger Wirksamkeit zu haben scheint.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Gibt es unsererseits dazu Fragen? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Entschuldigung, dass ich noch einmal zurückfrage. Hier ist ja nach ECOG stratifiziert worden. Die Patienten waren in zwei ungefähr gleich große Gruppen, nämlich 0-1 und 2, eingeteilt. Würden Sie es aus klinischer Sicht für notwendig halten, hier zwischen ECOG 0-1 und 2 zu unterscheiden?

Herr PD Dr. Honecker (DKG):

Ich glaube, die Frage nach dem Allgemeinzustand ist tatsächlich viel wichtiger als die Frage nach dem Alter. Wir sehen das auch bei anderen Entitäten, wie zum Beispiel dem kolorektalen Karzinom oder dem Bronchialkarzinom, dass der ECOG Performance Status 2 deutlich schlechter als ECOG 0-1 ist. Das zieht sich durch viele Entitäten. Ich glaube, eine solche Subgruppenanalyse sollte man tatsächlich noch einmal anstreben, wobei sich natürlich wiederum die Frage stellt, ob dann die Gruppen groß genug sind. Die Erfahrung lehrt, dass Patienten, die in Studien eingeschlossen werden, meist zu den Fitteren gehören, sodass die Gruppe mit Performance Status 2 unterrepräsentiert ist. Wenn diese in Studien an die 20 Prozent heranreicht, dann ist das schon ein guter Wert. In vielen Studien sind es deutlich weniger als 20 Prozent.

Frau Dr. Grell:

In dieser Studie waren ja 694 Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen; Professor Wörmann nickt. Das ist für eine toxische Substanz schon relativ viel.

Aber noch einmal zurück: Glauben Sie, dass es wichtig ist, hier noch einmal zu differenzieren, oder gilt eigentlich: größer ECOG 2?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

ECOG 2 ist, wie es jetzt definiert ist, korrekt. ECOG 1-2 ist nicht ganz perfekt reproduzierbar. Das ist ein relativ schlechter, weicher Parameter. Die IN-GHO-Stratifikation – Herr Honecker hat vor kurzem einen Preis dafür bekommen –, also geriatrisches Assessment, wäre viel geeigneter. Nein, ich glaube, jetzt noch eine nachträgliche Unterscheidung in ECOG 1-2 vorzunehmen, wäre nicht sauber.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es weitere Fragen? – Herr Sievert.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

In unserer Studie waren – das muss ich korrigieren – 61 Patienten im ECOG-2-Status. Wir haben es stratifiziert; es waren nur 61.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Bitte, Herr Frick.

Herr Dr. Frick (BPI):

Guten Morgen! Ich will auch noch etwas zum Altersschnitt sagen. Es wurde eben dargelegt, dass das aus medizinischer Sicht offenbar zu wenig sinnvollen Ergebnissen geführt hat, weil die Erwartungen in Bezug auf Altersverteilung und Outcome im Alter nicht erfüllt werden konnten. Es wurde in diesem

Zusammenhang gesagt, das habe mit der kleinen Zahl zu tun, vermutlich handle es sich um einen statistischen Fehler, getrieben durch die kleine Zahl.

Ich möchte hier nur erwähnen, dass der Interaktionstest – das klingt jetzt sehr technisch – nicht signifikant war. Das IQWiG ist irgendwann beim Interaktionstest von einem Wert von 0,05 auf 0,1 bis 0,2 gegangen. Der Interaktionstest bietet ein Maß dafür, wie wahrscheinlich es ist, dass diese Gruppe sich überhaupt unterscheidet. Das heißt, die Gruppe der Älteren mit einem p-Wert von 0,05 unterscheidet sich rein statistisch gesehen überhaupt nicht von der Gruppe der Jüngeren und umgekehrt. Anders gesagt: Das ist nicht ein Problem der kleinen Zahl, sondern dieses Problem handelt man sich ein, wenn man für den Interaktionstest einen niedrigeren Wert ansetzt. Hier war statt eines p-Wertes von 0,05 der Wert 0,2 angesetzt; der Interaktionstest ergab hier 0,11. Das heißt, eigentlich fehlt die statistische Basis für diese Unterscheidung. Das erklärt vielleicht auch, warum sie aus medizinischer Sicht relativ wenig Sinn macht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Ich möchte nur darauf hinweisen, dass wir in der Methodik zwei verschiedene Grenzen für Interaktionstests anwenden: 0,05 betrachten wir als einen Beleg für eine Interaktion, also eine sichere Aussage zur Interaktion, während wir den Wert von 0,2 als einen Hinweis für eine Interaktion werten. So haben wir das in diesem Bericht auch interpretiert. Wir sprechen von einem Hinweis auf eine Interaktion. Deshalb kann man, glaube ich, nicht sagen, dass wir entscheiden müssen, ob die Interaktion statistisch signifikant ist oder nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wollen Sie sich dazu noch einmal äußern? – Herr Frick.

Herr Dr. Frick (BPI):

Ja, ich möchte ganz kurz etwas sagen; es wird gerade sehr technisch. Im Methodenpapier wurde ja über längere Zeit – ich glaube, das war auch noch in der Version 4.0 der *Allgemeinen Methoden* so – bewusst geschrieben, dass – ich versuche, es beinahe wörtlich wiederzugeben – eine Subgruppenanalyse nicht das primäre Ergebnis dominieren soll. Je mehr man die p-Werte aufweicht, desto größer ist die Gefahr, dass man mit einer solchen Subgruppenanalyse ein primäres Ergebnis dominiert. Da bewegt man sich in einem großen Spannungsfeld.

In diesem Fall führt eine Öffnung der Methodik, eine Veränderung der Grenzen dazu, dass man zu einem medizinisch nicht mehr interpretierbaren Er-

gebnis kommt. Das ist nicht einfach eine Folge der kleinen Zahl, sondern eine Folge dessen, dass man da etwas getan hat, das statistisch gesehen problematisch ist. Das Ergebnis passt überhaupt nicht; denn das Ergebnis ist, dass die Älteren besser bzw. die Jüngeren weniger profitieren. Aber die Basis, dass es überhaupt einen Unterschied gibt, ist, glaube ich, hier statistisch nicht gegeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler noch einmal.

Frau Dr. Wieseler:

Das Ergebnis ist erst einmal so, wie es ist. Wir haben einen Hinweis auf eine Interaktion. Ich glaube nicht, dass man sagen kann, dass eine Methodik falsch ist, nur weil das Ergebnis klinisch nicht plausibel erscheint. Die Daten der Studie sind so, wie sie sind. Wie gesagt: Wir unterscheiden zwischen einem Beleg für eine Interaktion und einem Hinweis und haben das entsprechend in diesem Bericht interpretiert.

Das Ergebnis kommt ja auch nicht ausschließlich durch die etwas kleinere Zahl von Patienten in dieser Subgruppe zustande, sondern primär durch einen anderen Unterschied. Herr Paar, Sie haben eben erwähnt, dass in beiden Subgruppen die Überlebenszeit unter Cabazitaxel 15 Monate beträgt. Es ist aber so, dass in der Vergleichsgruppe bei den Patienten über 75 Jahre die Überlebenszeit 12 Monate beträgt und bei den jüngeren Patienten 13 Monate. Wie wir alle wissen, betrachten wir Effekte auf Basis des Gruppenvergleichs. Dieser zeigt: Wir haben in der Gruppe der jüngeren Patienten einen kleineren Effekt von Cabazitaxel. Wie gesagt: Eine Methodik wird nicht dadurch falsch, dass das Ergebnis klinisch schwierig zu interpretieren ist.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Das ist auch nicht der Punkt. Die Frage, Frau Wieseler, ist: Welche Berechtigungen hat man, aus diesen 0,1 bis 0,2 diesen Hinweis abzuleiten? Wo ist die statistische Begründung dafür? Es ist gut, dass wir jetzt darüber diskutiert haben. Ich glaube, es ist jedem klar geworden, dass es eben nur ein Hinweis ist und kein Beleg. Nur, man sollte es jetzt auch nicht so kleinreden, indem man betont, dass es nur ein Hinweis ist. Man wird hinterher sehen, was dies – das ist die Sorge der klinischen Kollegen und auch unsere Sorge – de facto in der Gesamtbewertung für Patienten unter 65 Jahre bedeutet.

Ich kann verstehen, dass Sie sagen: Das ist ja nur ein statistischer Punkt, der so ist, wie er ist. Ich glaube, es geht aber ein Stück weiter. Wir stehen heute am Anfang einer Verhandlung über einen Zusatznutzen. Es kann Zufall sein – auch Sie haben das gesagt –, dass gerade diese Vergleichstherapie in dieser Studie bei wenigen Patienten unter

65 Jahren ein etwas längeres Überleben bewirkt hat. Ich glaube, dass es gut war, dass man das jetzt hier noch einmal gesagt hat.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Ich glaube, es ist aber jetzt gesagt.

(Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis): Ja!)

Frau Wieseler, trotzdem?

Frau Dr. Wieseler:

Ja, noch ein Hinweis. Ich habe nicht gesagt, dass diese Patienten zufällig eine längere Lebenszeit haben, sondern ich habe darauf hingewiesen, wie die Überlebenszeit in der Vergleichsgruppe ist und dass wir, wenn wir das Präparat bewerten, den Effekt, also den Gruppenunterschied, betrachten.

Vielleicht noch einmal zur Interpretation dieser Daten: Wir haben aus diesem Hinweis – wir haben ja nur einen Hinweis und keinen Beleg für diese Interaktion – nicht abgeleitet, dass es keinen Effekt bei den Patienten, die jünger als 65 sind, gibt, sondern wir leiten nach wie vor einen Zusatznutzen aus dem Gesamteffekt ab. Wir sagen lediglich: Wir haben hier eine erhöhte Unsicherheit. Das ist auch genau so im Bericht beschrieben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Frick.

Herr Dr. Frick (BPI):

Noch einen Satz dazu. Sie sagten eben: Die Daten sind nicht so. Aber es geht bei Wirkungsanalysen nicht um die Daten, sondern um Interpretationen von Daten. Dadurch, dass man einen Zielwert von 0,2 statt von 0,05 ansetzt, öffnet man dem Zufall Tür und Tor. Das ist das Problem bei dieser Interpretation. Man kann vielleicht mehr daraus lernen, aber man hat auch ein viel größeres Risiko, nicht vorhandene Effekte als vorhandene Effekte misszuverstehen. Mit einem solchen grundlegenden Fehler öffnet man dem Zufall Tür und Tor.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

So, jetzt haben wir das aber hinreichend diskutiert. Ich würde gerne weitergehen. „Durchführung der Nutzenbewertung für die Docetaxel-Retherapie-Population“ wird hier gesondert aufgerufen, weil der Zusatznutzen da nicht belegt ist. Wollen Sie dazu spezifisch Stellung nehmen? – Herr Sievert.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

Da uns das Thema intensiv beschäftigt, haben wir relativ ausführlich dazu Stellung zu nehmen. Die Fragen, die sich stellen, sind: Welche Datengrundlage gibt es für Docetaxel sowie insbesondere für die Retherapie? Welche Patienten sind in unserer Zulassungsstudie gewesen? Welche Patienten beinhaltet die Zulassung? Warum sind wir der Mei-

nung, dass nur die vom G-BA als Best-Supportive-Care-Gruppe bezeichneten Patienten Cabazitaxel-Patienten sind, also solche, die es bekommen sollten?

Ein bisschen zur Historie: Docetaxel wurde 2004 aufgrund der TAX-327-Studie zur Behandlung des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms zugelassen. Im Rahmen dieser Studie wurde Taxotere® und Prednison gegeben und das Ergebnis verglichen mit Mitoxantron und Prednison. Zehn Zyklen wurden gegeben; dies wurde alle drei Wochen getan. Wegen Toxizitäten konnte man ein Therapieintervall auf maximal drei Monate strecken. Da sieht man schon, dass auch da die Therapie etwas individualisiert war. Die Studie hat im Update einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten gezeigt bei einer Hazard Ratio von 0,79 und einem p-Wert von 0,004. Die Erkrankung – das wissen Sie – ist von Patient zu Patient sehr verschieden, sodass man im Laufe der acht Jahre – so lange ist Docetaxel in der klinischen Anwendung – individuelle Therapieschemata entwickelt hat, die nicht unbedingt durch Evidenz belegt sind. Darunter fällt auch die vom G-BA so bezeichnete Retherapie, Retherapie wird bei solchen Patienten durchgeführt – das ist ein Vorschlag, der von den klinischen Kollegen kam –, die vorher gut angesprochen haben, bei denen die Verträglichkeit gut war und bei denen der Abstand zur letzten Docetaxel-Gabe relativ groß war.

Die initiale Docetaxel-Therapie – das muss man dazu sagen – wurde bei diesen Patienten individuell beendet, weil die geplante Zyklenzahl erreicht wurde, weil das Ansprechen maximal war und man sich keinen weiteren Benefit versprochen hat, weil es Toxizitäten gab, weil es vielleicht der Patientenwunsch war, aufzuhören, oder weil die Erkrankung progredient war. Nach einiger Zeit wächst der Tumor wieder, allerdings ist das natürlich ein Progress auf das Weglassen von Docetaxel, aus welchem Grund auch immer dies geschehen ist. Wenn nach drei, vier, fünf, oder mehr Monaten der Tumor wieder wächst, ist das ein Progress auf das Weglassen; die primäre Therapie wirkt immer noch. Taxotere® hat hier nicht versagt, sondern wurde für eine Zeit abgesetzt. Evidenz zu diesem Patientenkollektiv gibt es leider nicht. Es gibt Einzelfallberichte, es gibt Kohorten aus einzelnen Zentren, aber es gibt keine wirkliche Evidenz dafür, sodass wir ein Problem damit haben, dass diese Gruppe jetzt in der Bewertung des IQWiG – dies ist natürlich vom G-BA so vorgegeben – scharf definiert wird.

Wenn wir uns in die Zeit versetzen, zu der die Studie lief, fällt auf, dass die Studie nur aufgrund einer Bedingung möglich war: Der Vergleich gegen Mitoxantron setzt voraus, dass diese Patienten auf Taxotere® nicht mehr reagiert haben. Ansonsten hätte ich mit der Genehmigung bei Behörden und Ethikkommissionen sicherlich ein Problem gehabt,

da mit Docetaxel eine bei diesen Patienten noch wirksame Therapie mit nachgewiesenem Überlebensvorteil zugunsten einer experimentellen Therapie mit Cabazitaxel oder im Vergleichsrahmen einer Therapie mit Mitoxantron ohne nachgewiesenen Überlebensvorteil aufgegeben worden wäre. Deutlicher formuliert: Es hätte bei Patienten, die von Docetaxel noch profitieren, eine 50-Prozent-Chance bestanden, mit Mitoxantron eine Substanz mit potenziellem Überlebensnachteil gegenüber Docetaxel zu bekommen. Mit Docetaxel war das letzte Medikament mit nachgewiesener Überlebensverlängerung zum Einsatz gekommen. Es stellt somit eine für den Patienten und behandelnden Arzt ausweglose Situation dar.

Das spiegeln die Daten der TROPIC-Studie wider. Im Median sind die Patienten 68 Jahre alt, zwei Drittel davon waren über 65, ein Drittel unter 65 – das Thema hatten wir eben –, 18 Prozent waren über 75. 95 Prozent der Patienten hatten nachgewiesene Metastasen, 84 Prozent hatten Knochenmetastasen, also ein durchaus ausgeprägtes Krankheitsbild.

Zu den Vortherapien der in TROPIC eingeschlossenen Patienten: 30 Prozent hatten mehr als ein vorangegangenes Chemotherapieregime, 15 Prozent hatten mehr als ein vorangegangenes Docetaxel-Regime. Der mediane Abstand zur letzten Docetaxel-Gabe sind 0,7 Monate, also drei bis vier Wochen, also ein im Median durchaus rascher Progress nach Docetaxel. Das heißt, Docetaxel wurde in Rahmen von TROPIC so lange wie sinnvoll eingesetzt, bevor die Patienten randomisiert wurden. Die Retherapie mit Docetaxel vor Einschluss erhielten mindestens 15 Prozent der TROPIC Patienten, was genau der klinischen Situation entspricht, die wir heute haben. Die Schätzungen gehen davon aus, dass 10 bis 20 Prozent der Patienten für eine Retherapie, in welcher Form auch immer, infrage kommen.

Die Diskussion, die wir hier führen, beruht darauf, dass die EMA-Zulassung – da zitiere ich jetzt aus dem Zulassungstext – die Formulierung beinhaltet: „die mit einem Docetaxel basierten Therapieschema vorbehandelt sind“. Das ist natürlich sehr breit und beinhaltet auch diese Retherapiepatienten, weil eine wissenschaftlich einwandfreie Charakterisierung mangels Daten nicht möglich ist. Das hat auch das IQWiG in seinem Gutachten konstatiert. Aufgrund der patientenindividuellen Entscheidungen und der dünnen Evidenzlage ist das auch nicht anders möglich.

Wir haben im Dossier wiederholt darauf hingewiesen, dass ein Einsatz von Cabazitaxel bei diesen Retherapiepatienten nicht in unserem Interesse liegt. Die Entwicklung der Substanz mit gezielter Überwindung des Resistenzmechanismus gegen

Docetaxel zielt eindeutig auf Patienten, bei denen Docetaxel keine sinnvolle Therapiealternative darstellt. Auch aus Patientensicht sollte eine noch wirksame Therapie nicht grundlos aufgegeben werden. Das trifft natürlich insbesondere auf die Docetaxel-Retherapie zu. Man befindet sich da in einem Stadium der Erkrankung, wo man mit dem Rücken an der Wand steht und eine wirksame Therapie nicht einfach beendet.

Ein Vergleich der beiden Substanzen Cabazitaxel und Docetaxel wird implizit durch die Wahl von Docetaxel als Komparator für die Patienten, die nach einer Docetaxel-Therapie progredient wurden, gefordert, ist aber weder aus der Sicht von Ethikkommissionen noch aus Sicht des BfArM genehmigungsfähig. Deutlicher formuliert: Die Forderung, Cabazitaxel gegen den Komparator Docetaxel bei auf Docetaxel progredienten Patienten zu testen, ist aus unserer Sicht nicht erfüllbar.

Ein direkter Vergleich von Docetaxel mit Cabazitaxel kann sinnvoll und auf ausreichender Evidenz basiert nur in der First-Line-Therapie des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms stattfinden. Eine Studie mit diesem Design läuft weltweit. Es ist eine Phase-III-Studie, die auch in sechs Zentren in Deutschland durchgeführt wird und in einigen Jahren diese Frage für die angemessene Therapielinie beantworten wird.

Insofern möchten wir dem IQWiG-Kommentar widersprechen, dass wir uns nicht an die Vorgabe des G-BA gehalten haben. Vielmehr haben wir dargestellt, dass nur die so bezeichnete Best-Supportive-Care-Gruppe das Einsatzgebiet von Jevtana[®] beschreibt. Sollte der G-BA weiterhin die Gefahr sehen, dass Patienten trotz noch wirksamer Docetaxel-Therapie mit Cabazitaxel behandelt werden, bitten wir um einen entsprechenden Therapiehinweis, um in der klinischen Praxis für Therapiesicherheit zu sorgen. Dieser sollte – das verstehen Sie bitte nur als Beispiele – folgende Faktoren berücksichtigen: Abstand zwischen letzter Docetaxel-Gabe und Progress, Ausmaß des Ansprechens auf die vorangegangene Chemotherapie sowie die Verträglichkeit derselben, Ausmaß und Dynamik der aktuellen Erkrankung, Zustand des Patienten und Patientenwunsch. Letzteres ist ganz entscheidend in dieser Situation; denn der Patient muss diesen Weg mitgehen. So viel zum Inhaltlichen.

Wir haben, da das Einfluss auf die Kalkulation der Patientenzahlen hat, dazu natürlich auch etwas vorbereitet. Aber vielleicht sollten wir erst darüber diskutieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das machen wir nachher, wenn wir uns mit den Patientenzahlen beschäftigen. Wenn ich Ihre Aus-

führungen richtig verstehe, machen Sie für diese Indikation gar keinen Zusatznutzen geltend.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

So hatten wir es geschrieben. Genau.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, ich will es nur für mich festhalten.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

Aus unserer Sicht fallen diese Patienten nicht in die Zulassung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Stratmann.

Herr Stratmann:

Ich habe zur TROPIC-Studie ein paar Fragen, die die Sensibilität zur Docetaxel-Refraktarität und anderes beleuchten, um über die Punkte im Zusammenhang mit der Retherapie besser diskutieren zu können.

Erstens. Herr Paar hatte eben gesagt, dass im Median vorher vier bis sechs Zyklen Docetaxel gegeben worden sind. Es ist aber so, wenn ich die akkumulierte Dosis betrachte: In der TROPIC-Studie steht 576 mg/m², und bei 75 mg/m² pro Gabe und drei Gaben wären es 225 mg/m², da gibt es diese berühmte Grenze. Damit bin ich schon bei mindestens sechs Zyklen. Wenn ich diese Zahl richtig interpretiere, sind im Schnitt mehr gegeben worden als vier bis sechs Zyklen.

Meine zweite Bemerkung betrifft diese 225-mg/m²-Grenze: In die TROPIC-Studie wurden per Exklusion von vornherein diejenigen, die auf Docetaxel gar nicht reagieren, nicht aufgenommen, und zwar mit der Begründung – Zitat Heidenreich – „Dabei zeigt sich der Überlebensvorteil nur für die Patienten, die eine kumulative Docetaxel-Dosis von mindestens 225 mg/m² erhalten hatten.“ Das würde bedeuten, dass Jevtana[®] die Antwort auf Docetaxel-Refraktarität ist. Dies ist eine vulgäre, verkehrte Interpretation. Wir haben bei denjenigen, die erst gar nicht reagieren – üblicherweise werden drei Zyklen gegeben und dann schaut man, ob der PSA-Wert sinkt oder nicht –, auch keinen Vorteil mit Jevtana[®].

Dritte Bemerkung. Es gibt jetzt – in San Francisco vorgestellt und von Heidenreich veröffentlicht – erste Daten über die nächsten 399 Patienten aus dem Early Access Program und dem Compassionate Use Program. Die kumulierte Dosis beträgt da 675 mg/m².

Vierte Bemerkung. Unter den 399 Patienten, über die da berichtet wird, sind auch 41 englische Patienten. Es gibt eine Auswertung der in San Francisco vorgestellten Ergebnisse von De Bono und

seiner Gruppe, in der es speziell um Lebensqualität geht. Dies ist ein hochinteressantes Papier. Darüber müssen wir gleich noch einmal reden. Dort hat er eine Dosis von 600 mg/m² dokumentiert.

Ich will fragen: Ist die Tatsache, dass vorher relativ viel Docetaxel gegeben wurde, nicht ein Hinweis darauf, dass alles in allem bei den meisten Patienten eine Docetaxel-Sensibilität vorgelegen hat und dass man aufgrund eines Progresses – das haben Sie vorhin selber ausgeführt – nicht unbedingt sofort schließen sollte, dass es nicht wirkt? Sie haben recht, im Endstadium der Krankheit ist man froh, ein zweites Chemotherapeutikum zu haben. Diese Freude teile ich in gewisser Weise. Das ist klar. Wir und die Patienten sind froh, dass wir jetzt etwas Weiteres haben. Aber, ich denke, über die Frage der Sensibilität auf Docetaxel sollte man gerade auf Basis der TROPIC-Studie noch einmal sehr speziell diskutieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Sievert.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):
Das würde ich gerne Punkt für Punkt abarbeiten.

Zum ersten Punkt: Ja, die Patienten in TROPIC hätten vorher im Median circa acht Zyklen Taxotere[®] bekommen; das stimmt. Der Range war da relativ weit. Es gab sogar Patienten, die bis zu 15 Zyklen Taxotere[®] bekommen hatten.

Zum Thema, dass Patienten weniger als 225 mg/m² bekommen haben. Das ist ein spezieller Punkt, der ungewöhnlich ist; das gebe ich zu. Das betrifft 59 Patienten in unserer Studie. Per Amendment zu ungefähr der Hälfte der Rekrutierungszeit wurde eingeführt, dass Patienten mindestens drei Zyklen Docetaxel vorher gehabt haben müssen. Der Hintergrund war, dass das Flare-Phänomen, das unter Docetaxel bei 20 bis 30 Prozent der Patienten auftritt, den PSA-Wert bis zu drei Zyklen lang erst steigen lässt. Das heißt aber nicht, dass die Therapie nicht auf Docetaxel anspricht. Um sicher auszuschließen, dass Patienten in TROPIC eingeschlossen werden, bei denen Docetaxel wirkt und nur das Flare-Phänomen den PSA-Wert hebt, hat man dieses Amendment gemacht. Patienten, die dies hatten, sind nicht weiter rekrutiert worden; deswegen sind es nur 59 Patienten, 29 vs. 30. Diese Patienten waren zum Teil progredient. Sie waren zum Teil deswegen so kurz behandelt worden, weil sie Unverträglichkeiten hatten. Es ist ein ganz bunter Mix. Deswegen kann man die Daten dieser Patienten tatsächlich nicht sinnvoll auswerten.

Zur Refraktärität unter Therapie haben wir auch in unserer primären Publikation separate Auswertungen. Ein Drittel der Patienten waren unter Taxotere[®]-Therapie refraktär, ein Drittel bis zu drei Mona-

te danach – das würde ich immer noch als unter Therapie sehen –, sodass zwei Drittel der Patienten definitiv mit Taxotere[®] so lange behandelt wurden, bis es nicht mehr ging.

Zu den Daten aus den Early-Access-Programmen teile ich Ihre Meinung. Diese Patienten sind noch mehr mit Docetaxel vorbehandelt gewesen und haben wahrscheinlich genauso profitiert, haben aber eine Verträglichkeit, die deutlich besser als die der Patienten in der TROPIC-Studie ist. Über Quality-of-Life-Daten können wir, wenn Sie das wollen, später gern noch diskutieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Vielen Dank. – Gibt es dazu Fragen? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:
Ich möchte Herrn Stratmann da noch einmal beibringen. Ihre eigene Subgruppenanalyse der Patienten mit einer Dosis von 225 mg/m² widerspricht allem, was Sie gesagt haben. Erstens stellt sich die Frage, warum Sie das in der Studie überhaupt zugelassen haben; das Overall Survival ist für diese Subgruppen ja praktisch null. Auch im FDA-Review steht ganz eindeutig: Das sind Patienten, die für einen Rechallenge infrage kommen. Von daher ist die Frage des Rechallenge nicht völlig aus der Welt gegriffen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis):
Ich möchte zu den 59 Patienten noch etwas sagen. Wir haben das nachträglich aufgrund einer Novellierung der Leitlinien ausgeschlossen. Dort wurde dieses Flare-Phänomen beschrieben und darauf hingewiesen, dass diese Patienten eventuell das Flare-Phänomen haben.

Frau Dr. Grell:
Entschuldigung, ich rede hier von Overall Survival. Sie haben das in dieser Gruppe ausgewertet, und es hat praktisch keinen Effekt in dieser Gruppe gezeigt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Sievert.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):
Das stimmt. Aber es sind, wie gesagt, 29 vs. 30 Patienten. Wenn man sich die Patientencharakteristika anschaut, sieht man, dass das eine völlig inhomogene Gruppe war. Deswegen glaube ich, dass die Statistik nicht ausreicht, um da eine Aussage zu treffen.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):
Ich glaube, Frau Grell, wenn das Ergebnis eine andere Aussage wäre und wir diese jetzt, wie man so

schön sagt, durchs Dorf treiben würden, würden Sie zu Recht sagen: 29 gegen 30? Wait a minute!

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Keine weiteren Fragen? – Doch, Herr Professor Wörmann, noch eine Antwort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Im Grunde ist dies jetzt die Diskussion, die wir vor zwei Wochen über Abirateron geführt haben. Damals ist in der Endindikation „metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinom“ – dieselbe Gruppe von Patienten, selber ECOG-Status, fast identische Altersgruppe – Placebo als Vergleich genommen worden. Auch bei Satraplatin haben wir Placebo als Vergleich. Damals in der Diskussion mit Herrn Weißbach hier kamen wir zu dem Ergebnis, dass Best Supportive Care nach medizinischer Überzeugung der richtige Standard war, weil keine andere Substanz zu dem damaligen Zeitpunkt einen Überlebensvorteil gezeigt hatte, auch nicht Docetaxel-Retherapie. Es gibt keine Daten zu Überlebensvorteil. Die Diskussion hier ist jetzt relativ artifiziert.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Wie unsicher man in dieser Diskussion wird, zeigt die eigene Angabe im IQWiG-Bericht über die Größe dieser Gruppe. Im IQWiG-Bericht steht auf Seite 63, dass diese Population von 0 bis 4.550 Patienten groß sein kann. Das würde ich als ziemlich unsicher bezeichnen. Das ist auch logisch, da man diese Gruppe nicht definieren kann. Ich frage mich nur: Was kann man dann mit so einer Gruppe anfangen, wenn sie entweder 0 oder fast 5.000 Patienten in Deutschland umfassen kann? Was kann ein Kliniker am Ende mit einer solchen Population anfangen? Wo ist der Sinn?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Stratmann.

Herr Stratmann:

Ich will jetzt diese Diskussion über Refraktärität dahingehend ausweiten, dass uns in der Szene, so nenne ich es einmal, unklar ist, welcher Resistenzmechanismus da eigentlich entwickelt wird. Es wird ja auf das Mykoprotein hingewiesen. Das Argument ist, Docetaxel wirke nicht mehr, weil die Pumpe arbeitet, man solle doch bitte Jevtana[®] nehmen, das helfe dann noch. Wenn ich das lese, denke ich: Na ja, man weiß es auch nicht so genau. Es gibt zwar dieses eine Protein, aber es kann auch etwas anderes sein. Ich sehe, dass über den Daumen gepeilt etwa die Hälfte der Männer gar nicht auf Taxotere[®] ansprechen. Dies ist der Erfahrungswert. Das wird auch am Anfang der TROPIC-Studie für eine gewisse Untergruppe konzediert, selbst wenn diese jetzt nicht genau definierbar ist. Mich interessieren genauere Infos über die Resistenzbildung. Haben Sie

beispielsweise für diejenigen, die von vornherein dadurch auffällig sind, dass sie auf Docetaxel gar nicht ansprechen, den Hinweis, dass da die Pumpe läuft?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Sievert noch einmal.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

Ja, haben wir. Es gibt Patienten, die auf Docetaxel überhaupt nicht angesprochen haben, aber bei denen Jevtana[®] gewirkt hat; sie haben mit guter Ansprechrate bis zu sechs, sieben Zyklen bekommen.

Zum Thema PGP-Pumpe. Das ist einer der Resistenzmechanismen, die man kennt. Wahrscheinlich ist es – das denken wir – einer der entscheidenden. Es gibt andere; auch da haben Sie recht. Wir haben speziell für diesen das Präparat entwickelt. Aber es ist, wie immer in der Medizin, nicht so einfach. Es gibt nicht nur Schwarz-Weiß, sondern auch Grau, sonst hätten wir 100 Prozent Ansprechrate; das würden auch wir uns wünschen. Das ist ein Schritt, aber es gibt andere Mechanismen – da haben Sie recht –, die aber separat mit anderen Medikamenten entwickelt werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich möchte noch einmal auf die Vergleichstherapie zurückkommen. Für mich ist es erstaunlich, dass Sie argumentieren, Mitoxantron sei Best Supportive Care. Ich habe mir die Studien, die Sie dafür angeführt haben, genau angeschaut. Sie sind in Bezug auf Lebensqualität völlig problematisch. Zum Teil wird da Lebensqualität mit Schmerz verwechselt. Sie sind nicht verblindet, sie sind gar nicht ausgewertet, nur für Subgruppen zeigen sich Überlegenheiten. Die Einschätzung, dass das Best Supportive Care ist, finde ich problematisch.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Aber wir haben schon ausführlich darüber diskutiert. Wenn ich das Ergebnis unserer Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anschau, steht da in Klammern „inklusive Mitoxantron“. Ich hatte eigentlich gedacht, dieses Thema sei auch nach Einschaltung des BfArM ausdiskutiert.

Frau Dr. Grell:

50 Prozent der Patienten, Herr Paar, waren Schmerzpatienten, welcher Art auch immer; das wissen wir nicht. Ich finde es immer erstaunlich, wenn man Schmerz mit Mitoxantron und nicht mit Schmerzmitteln behandelt; darüber kann man noch

10

diskutieren. Jetzt zu argumentieren, das sei Lebensqualität, finde ich ganz problematisch.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Habe ich auch nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Rosenfeld noch einmal.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis):

Also Mitoxantron wurde bis dahin unabhängig vom Schmerzstatus als Second-Line-Therapie genannt. Auch das HTA-Zentrum Bremen bestätigte Mitoxantron als De-facto-Standard der Second-Line-Therapie. Bis zum Zeitpunkt der Zulassung von Cabazitaxel und Abirateron erfüllte der Einsatz von Mitoxantron die Off-Label-Use- und Beyond-Label-Use-Kriterien des Bundessozialgerichtes und des Nikolausurteils des Bundesverfassungsgerichtes, da die Anwendung von Mitoxantron in einem akut lebensbedrohlichen Stadium erfolgte und dessen Wirkung bezüglich des Schmerzes auch belegt war. Mitoxantron konnte auch in verschiedenen Studien Vorteile gegenüber Placebo zeigen, die sich zwar nicht in einem signifikanten Overall Survival niederschlagen haben, aber man hat zumindest einen Trend zu einem verlängerten Überleben gesehen.

Wir haben auch als Ergänzung zur vorhandenen Evidenz „Mitoxantron vs. Cabazitaxel“ einen indirekten Vergleich durchgeführt auf der Basis Cabazitaxel/Prednison/Best Supportive Care vs. Prednison und Best Supportive Care allein. Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation ergibt sich eine signifikante Reduktion des Sterberisikos zugunsten der mit Cabazitaxel behandelten Patienten mit einer Hazard Ratio von 0,46 und einem p-Wert von 0,0013. Auch die separate Analyse für asymptomatische Patienten und für Patienten mit Schmerzen zeigten in diesem indirekten Vergleich jeweils signifikante Reduktionen des Sterberisikos. Dieser indirekte Vergleich ist bislang noch nicht publiziert; die Publikation ist aber in Vorbereitung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Verstehe ich es richtig, dass wir jetzt schon bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, also beim zweiten Punkt? – Dann rufe ich Punkt 2 auf:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie
- Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ich bitte darum, die Diskussion auch darüber zu führen. – Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Mich würde interessieren, ob es bei den Patienten, die im Rahmen des Vergleichsarms Mitoxantron bekommen haben, eine Auswertung gibt, die diffe-

renziert zwischen denen, die kein Mitoxantron bzw. andere Substanzen im Rahmen der Best Supportive Care bekommen haben, und denen, in deren Therapie Mitoxantron integriert war. Es ist ja leicht verständlich, dass das Einfluss auf die Nebenwirkungen und auf den Vergleich der Nebenwirkungen hat; denn Mitoxantron wirkt zytostatisch und verursacht genauso wie alle anderen Zytostatika die Zytopenie.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Sievert.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

Mitoxantron war Standardarm. Das heißt, alle Patienten haben es bekommen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Gibt es weitere Fragen zu Punkt 2 „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ oder Ausführungen Ihrerseits? – Frau Donatz.

Frau Dr. Donatz (Janssen-Cilag):

Ich wollte mich zu dem Thema, das unter Punkt 2 aufgeführt ist, nämlich Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch einmal äußern. Das ist eben schon zum Teil diskutiert worden.

Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung zu Cabazitaxel gesagt, dass ein Zeitfenster festgelegt werden müsste, innerhalb dessen ein Progress nach der letzten Docetaxel-Gabe aufgetreten sein muss, um einen Patienten als Docetaxel-refraktär oder -resistent zu erachten. Das ist eine Auffassung, die wir seitens Janssen teilen. Deswegen möchte ich dazu gerne noch ein paar Worte sagen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gerne, ja.

Frau Dr. Donatz (Janssen-Cilag):

Die von uns vorgeschlagene Operationalisierung zur Abgrenzung von Patienten, die für eine Docetaxel-Retherapie infrage kommen, bezieht sich wirklich ausdrücklich nur auf Patienten, deren Erkrankungen nach vorheriger Docetaxel-Therapie progredient ist. Wir operationalisieren sowohl im Dossier zu Abirateronacetat als auch in unserer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat und auch in der zu Cabazitaxel die Abgrenzung von Patienten, die für eine Docetaxel-Retherapie infrage bzw. nicht infrage kommen, anhand des Konzeptes der Docetaxel-Resistenz. Das schließt Patienten mit Unverträglichkeiten gegenüber Docetaxel aus.

Das IQWiG ist der Meinung, dass sich kein zeitlicher Schwellenwert in Bezug auf die Beendigung der Docetaxel-Retherapie ableiten lässt, ab welchem ein Erkrankungsprozess frühestens eintreten darf, damit der Patient für eine erneute Docetaxel-

Retherapie infrage kommt. Wir haben uns dazu ausführlich in unserer schriftlichen Stellungnahme geäußert. Wir haben dort aufgezeigt, dass die vom IQWiG zusätzlich aufgeführten Literaturquellen – das IQWiG hatte eine zusätzliche Recherche durchgeführt – nicht geeignet sind, um einen zeitlichen Schwellenwert einer Docetaxel-Resistenz abzuleiten. Die Gründe hierfür waren einerseits das Beruhen auf der Angabe von Selbstevidenz einer Studie, einer Cross-Referenzierung auf ebendiese Studie mit Selbstevidenz, sowie andererseits heterogene chemotherapeutische Regime. Wir sind der Meinung, dass nur die von uns angeführte Studie von Lortot dieses Thema in einer retrospektiven Studie genauer untersucht.

Wir haben darüber hinaus eine ergänzende, systematische Literaturrecherche geliefert, um mögliche weitere Quellen oder niederrangige Evidenz zu identifizieren. Hierfür wurden gesamthaft nochmals mehr als 2.000 Abstracts gescreent. Die Angaben zur Zeit bis zum Auftreten einer Progression nach Beendigung der Erstlinientherapie mit Docetaxel variierten deutlich und umfassten eine Zeitspanne von 0,7 bis 11,8 Monaten. Neben der Studie von Lortot liefert auch die Studie von Shevchenko Hinweise dafür, dass die Zeit bis zum erneuten Progress nach Abschluss einer Docetaxel-Therapie prädiktiv ist für das Ansprechen unter einer erneuten Docetaxel-Therapie.

Insgesamt liegen allerdings wenige klinische Daten zur Abgrenzung der Patientengruppe vor. Ob der zeitliche Schwellenwert $>/< 3$ Monate zur Bestimmung auf einen Patient für eine Retherapie geeignet ist oder nicht, ist unserer Meinung nach trotz der beschriebenen Unsicherheiten die akzeptabelste und beste Näherung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Sollte es zu Punkt 2 keine weiteren Wortmeldungen geben, würde ich jetzt gern zum nächsten Punkt überleiten. – Herr Sievert, bitte.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

Ein ganz kurzer Kommentar: Ich teile all das, was Sie gesagt haben, möchte allerdings darauf hinweisen, dass die Zeit seit Gabe von Taxotere[®] nur einer der Parameter für eine Retherapie sein kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Rosenfeld

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis):

Ich möchte in diesem Zusammenhang auf den Kommentar hinweisen, den Bayer HealthCare eingereicht hat. Darin wird ausgeführt, dass es mit Blick auf die sogenannten Docetaxel-Rechallenge-Patienten keine Studien eines höheren Evidenzgrads gibt. Es gibt zwar mehrere Studien – diese wurden auch

im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert –, aber immer nur Studien vom Evidenzgrad 4. Damit erfüllen sie nicht die strengen Kriterien des IQWiG zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Bitte schön.

Herr PD Dr. Honecker (DKG):

Aus ärztlicher Sicht noch ein Kommentar: Ich glaube, ein Problem ist, dass die Studien während der Durchführung nicht mit den entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapiegruppen versehen worden sind, auch weil man sich damals noch gar nicht beraten lassen konnte. Ich hoffe, dass das in Zukunft besser wird, indem man Studien entsprechend designt und sich vorher darüber einig werden kann, welche Vergleichstherapie die zweckmäßige sei. Ich glaube, dieses retrospektive Vorgehen – wir versuchen, eine Gruppe zu definieren, und scheitern eigentlich alle daran – führt uns hier nicht weiter. Insbesondere die klinische Seite steht vor einem Problem. Ich kann nur sagen: Wenn man bei der Gruppe bleiben möchte, ist es aus ärztlicher Sicht wirklich wichtig, diese Gruppe klar zu definieren. Ansonsten haben wir keinerlei Handlungsanweisung, welche Patienten wir behandeln können und welche nicht. Wenn das Ganze am grünen Tisch entschieden wird, wäre das zwar bedauerlich, weil die Evidenz sehr gering ist, aber es wäre zumindest eine Regelung geschaffen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Darf ich noch einmal dumm nachfragen: Betrifft das jetzt die Retherapiegruppe, bei der Sie, wie Sie selber sagen, gar keinen Zusatznutzen geltend machen, weil Sie gar nicht wollen, dass das Präparat bei dieser Gruppe einsetzt wird? Bezogen sich jetzt auch Ihre Ausführungen auf diese Gruppe der Retherapie, Frau Donatz?

Frau Dr. Donatz (Janssen-Cilag):

Unsere Ausführungen bezogen sich auf die Abgrenzung der Gruppe, die für eine Retherapie infrage kommt, zu der, die dafür nicht infrage kommt. Ich stimme dem zu. Wie gesagt, wir haben eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es werden nur Studien niederrangiger Evidenz identifiziert. Wir sehen deshalb den Schwellenwert $>/< 3$ Monate am ehesten durch die Studienlage gegeben, also dass ein Teil, eben diejenigen, die gut darauf angesprochen haben, aber und die, bei denen ein Progress später als drei Monate eintrat, so denn keine Toxizitäten gegen die Docetaxel-Retherapie vorliegen, möglicherweise für eine erneute Therapie infrage kommen. Aber es handelt sich hierbei – das ist bei der Anhörung vor zwei Wochen schon sehr ausführlich diskutiert worden, unter anderem auch von den Klinikern – um eine Minderheit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Sie, Herr Wörmann, sagen, das sei für den Arzt nicht das Ausschlaggebende.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Die Grundüberlegung ist: Diese Retherapie ist kein Standard. Wir finden es ganz schwierig, dass die Firma eine Therapie für eine Gruppe, die konstruiert ist, ausschließt, indem sie keinen Zusatznutzen reklamiert. Das heißt, wir schließen eine Gruppe von potenziellen Patienten aus, die nicht sauber definiert ist und die extrem heterogen ist. Es gibt keine einzige Phase-III-Studie dazu. Ich kann es nicht unterstützen, dass hierfür der Zusatznutzen überhaupt nicht diskutiert wurde. Die Gruppe selbst ist sehr artifiziel konstruiert. Wenn eine artifizielle Konstruktion am Ende dazu führt, dass ein Medikament für die entsprechende Gruppe nicht zur Verfügung steht, bringt uns das in eine sehr schwierige Situation.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Bitte, Herr Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Es soll wirklich kein Vorwurf sein, dass das keiner hier definieren kann. Das ist, glaube ich, jetzt hinreichend diskutiert worden. Der Punkt ist: Es gibt im Moment einfach keine gute Evidenz, wie man eine Patientenpopulation definieren kann, die für eine Retherapie noch infrage kommt. Man kann sich dem vielleicht im Konsens zwischen G-BA und Fachgesellschaften nähern und versuchen, das zu definieren. Aber noch einmal: Das wird am besten durch die Zahl 0 bis 4.550 Patienten klar. Sie schreiben selber. Das könnten 0 Patienten, vielleicht aber auch 4.500 Patienten sein. Das charakterisiert das Problem in zwei Zeilen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Sie hatten vorhin davon gesprochen, dass in der Praxis 10 bis 20 Prozent der Patienten für die Retherapie infrage kommen. Wie ist denn da in der Regel bzw. im Durchschnitt der Range bezüglich des Zeitabstands zur Docetaxel-Primärtherapie?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Das Bild dazu ist extrem bunt. Darunter sind ja auch Patienten, die die erste Therapie relativ frühzeitig abgeschlossen haben, weil sie sehr gut angesprochen hat. Sie haben, weil sie keine Schmerzen mehr hatten, die Therapie bereits nach vier Zyklen beendet, obwohl gemäß Studie formal zehn Zyklen vorgesehen waren.

Ich will noch einen zweiten Punkt anführen. Wir reden über die Situation von 2011 und nicht über die von 2012. Wenn der Patient heute kommt, entscheidet der Kliniker: Gebe ich Abirateron oder Cabazitaxel? Das ist jetzt schwierig für Sie, weil beide Medikamente zur selben Zeit auf den Markt gekommen sind. Aber so stellt sich die klinische Situation heute dar. Potenziell müssten wir über eine spätere Sequenztherapie reden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Dr. Aguirre.

Herr Dr. Aguirre (Sanofi-Aventis):

Ich will noch einmal betonen, dass wir keinen Zusatznutzen für die Gruppe der Retherapie-Patienten reklamieren, weil wir der Meinung sind, dass wir diese Gruppe in unserer Studie gar nicht untersucht haben. Wir haben sie auch deshalb nicht untersucht, weil wir es für unrealistisch halten, dass der Kliniker bei einem Patienten, der noch in der Firstline, also noch unter Taxotere[®], ist, auf die Idee kommen würde, auf Cabazitaxel umzustellen. Deswegen wollen wir für die Gruppe keinen Zusatznutzen beantragen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Honecker.

Herr PD Dr. Honecker (DKG):

Ich wollte noch anmerken – das ist wahrscheinlich auch nicht allen hier klar –, dass früher die Docetaxel-Retherapie natürlich vor allem aus der Not heraus gemacht wurde. Es gab keine Alternative. Es gab zwar Mitoxantron, aber das war zum Teil toxischer, gerade für ältere Patienten, und es war schlechter. Deshalb ist aus der Not heraus eine Retherapie gemacht worden. Diese ist leider nie wirklich systematisch untersucht worden. Aber dass man das heutzutage noch als Standard postuliert bzw. dagegen die neue Gruppe vergleicht, ist aus klinischer Sicht problematisch.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich glaube, damit ist der Punkt hinreichend diskutiert. Als Jurist habe ich dieser Diskussion entnommen, dass Sie der Meinung sind, dass diese Gruppe, für die das IQWiG aufgrund unserer Definition einer Vergleichstherapie eine gesonderte Bewertung vorgenommen hat, an sich nicht richtig abgrenzbar ist und man, wenn man den Zusatznutzen verneint, eine falsche Information gibt, weil sich auch die Therapie inzwischen geändert hat. Sie befürchten aus einer zumindest aus Ihrer Sicht richtigen Schlussfolgerung, dass, weil es keinen belegten Zusatznutzen gibt, falsche Schlussfolgerungen in der Praxis gezogen werden. Das nehme ich so mit. Wie wir damit umgehen, müssen wir intern noch diskutieren.

Ich leite jetzt zu Punkt 3 über, auch wenn wir dessen Thematik schon in vielerlei Hinsicht angesprochen haben:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- Best-Supportive-Care-Population
- Docetaxel-Retherapie-Population

Hier sehe ich die Altersdifferenzierung als das eigentliche Problem; dazu haben Sie ja schon vorgetragen. Es geht nicht um Docetaxel-Retherapie; da sind wir uns einig. Das haben wir gerade abgehandelt. In Bezug auf die Best-Supportive-Care-Population sagen Sie: Die Differenzierung in älter und jünger 65 darf so nicht vorgenommen werden, und Sie machen den erheblichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation geltend.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Genau. Absolut, ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es dazu weitere Fragen oder Wortmeldungen?
– Herr Frick.

Herr Dr. Frick (BPI):

Das hatten wir auch schon in der BPI-Stellungnahme ausgeführt. Der Punkt ist – Ähnliches wurde übrigens bei Abirateron hier vor zwei Wochen diskutiert –, dass in Bezug auf die Ergebnissicherheit nur ein Hinweis ausgesprochen worden ist. Die Ergebnissicherheit ist also als Hinweis qualifiziert worden. Nach IQWiG-Methodik findet sich ein solcher Hinweis immer dann, wenn nur eine Studie zugrunde liegt. Das IQWiG selbst schreibt im Methodenpapier, dass Ausnahmen möglich sind. Eine Ausnahme ist auch gemacht worden, nämlich beim ersten Fall, der diskutiert wurde. Das IQWiG beschreibt in seinen *Allgemeinen Methoden 4.0* genau die Literaturstelle, wann diese Ausnahmen definiert sind, und zwar das EMA-Papier zu Pivotal Studies. Das heißt, die IQWiG-Methodik sagt: Grundsätzlich Hinweis, da nur eine Studie, aber man sollte dieser einen Studie dann eine Belegqualität zumessen, wenn die Kriterien aus dem EMA-Papier „Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study“ erfüllt sind. Das ist auch das einzige Papier, auf das das IQWiG in seiner Methodik referenziert.

Wenn man dieses Papier liest, stellt man fest, dass es genau das Papier ist, auf dessen Basis die Zulassungsbehörde bzw. die EMA entscheidet, ob sie ausnahmsweise auf Basis einer einzigen Studie eine Zulassung vornimmt. Das war sowohl bei Abirateron als auch bei dem hier jetzt in Rede stehenden Medikament der Fall. Das war die gleiche Diskussion. Es ist eine Zulassung auf Basis einer Studie erteilt worden, weil alle acht Kriterien, die in diesem Papier genannt sind, aus Sicht der Zulassungsbe-

hörde EMA offenbar erfüllt waren. Anderenfalls hätte nicht auf Basis nur einer Studie eine Zulassung erfolgen dürfen. Das sind dieselben Kriterien; denn auf dasselbe Papier referenziert das IQWiG als einziges Papier in seinem Methodenpapier. Ich finde es nicht wirklich nachvollziehbar, dass, wenn es um dasselbe EMA-Papier geht, die Interpretation der Erfüllung dieser acht Kriterien nun zu einem anderen Ergebnis geführt hat. Denn entweder hätte keine Zulassung auf Basis nur einer Studie erfolgen dürfen, oder aber die Kriterien sind erfüllt und die Zulassung erfolgt auf Basis nur einer Studie. Aber dann hätte auch das IQWiG der Ergebnissicherheit Belegqualität zuordnen müssen. Das ist für mich ein Widerspruch. Offenbar haben eine Behörde und das IQWiG ein und dasselbe Papier unterschiedlich interpretiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das ist Grund dafür, warum ich immer von einem lernenden System rede. Wir befinden uns hier in einem Erfahrungsfindungsprozess. Es stellt sich immer die Frage: Was bindet uns? Was müssen wir lernen? Das kann eventuell auch zu anderen Bewertungen führen. Deshalb sollte man nicht sagen: Aber wenn ihr beim ersten Fall so entschieden habt, dann müsst ihr das immer so entscheiden. Man muss auch die Möglichkeit haben, beim zweiten Mal zu sagen: Beim ersten Mal haben wir das zwar so entschieden, aber das können wir so nicht durchhalten. Statt laut EMA-Papier von der automatischen Konsequenz auszugehen, dass eine Studie reicht, um direkt zu einem Beleg zu kommen, müssen wir differenzieren. Das ist einer der Punkte, den wir, wie ich glaube, immer wieder neu aufrufen müssen. Das heißt ja nicht, dass das falsch ist. Aber wir müssen uns immer wieder neu fragen, ob man im konkreten Einzelfall diese Schlussfolgerungen ziehen kann oder nicht. Wir müssen auch die Möglichkeit haben, das nicht zu tun. Das wollte ich hier nur einmal ansprechen. Ich weiß, das ist einer der Punkte, bei dem wir als Bundesausschuss zu knacken haben. – Herr Thom.

Herr Dr. Thom (vfa):

Wir haben allerdings den entsprechenden IQWiG-Bewertungen keine Begründung entnehmen können, warum bei den nachfolgenden Beurteilungen von Präparaten beim gleichen Sachverhalt anders entschieden wurde. Von daher muss doch jedenfalls eine Begründung angeführt werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wir müssen das.

Herr Dr. Thom (vfa):

Das IQWiG müsste das tun, wenn es anders entscheidet, denn die Inkonsistenz der Entscheidung liegt in den IQWiG-Bewertungen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Wir sind ja hier in einer Anhörung. Wir nehmen das in die weitere Prüfung mit auf. – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Ich will noch ein weiteres Argument anführen. Wenn man sich die Kriterien der EMA genau anschaut, stellt man fest, dass viele dieser Kriterien keinen Interpretationsspielraum zulassen. Beim Kriterium „statistische Signifikanz“ kann das IQWiG nicht anders entscheiden als die EMA. Das ist vorgegeben. Das sind international anerkannte Methoden der evidenzbasierten Medizin. Ein weiterer Punkt betrifft die interne Validität der Studie. Da kann doch das IQWiG nicht anders entscheiden als eine Zulassungsbehörde, denn die Kriterien der internen Validität sind in der Methodendiskussion international bindend.

Sie haben vorhin gefragt, ob es eine Bindungswirkung der Zulassungsbehörde hinsichtlich der Kriterien gibt, die erfüllt werden müssen. Ja, aber in diesem Zusammenhang kommt jetzt noch eine zweite Frage auf, nämlich: Gibt es eine unterschiedliche Deutung dieser Kriterien? Ich glaube, das kann es nicht so geben. Zumindest in einem dieser Kriterien ist der internationale Standard schon so weit gediehen, dass nicht der eine vom anderen abweichen kann. Das wollte ich hier zu bedenken geben, zumindest für das Protokoll.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Bitte, Herr Fetscher.

Herr PD Dr. Fetscher (AkdÄ):

Ich will die Diskussion in die Richtung, was wir jetzt gelernt haben und was wir noch nicht wissen, voranbringen. Das, was in diesem Paper steht, ist ja jetzt sehr intensiv dargestellt und ausgewertet worden. Ich habe 700 Seiten von den NICE-Auswertungen bis zu denen von Herrn Mühlbauer. Das Paper ist hier ja auch ausführlich dargestellt worden.

Wir wissen jetzt, dass im Rahmen dieser Studie durch die Substanz ein Überlebensvorteil in der definierten Population erzeugt wird, wie immer man das letztlich handhaben will. Das wird auch von allen akzeptiert.

Was wissen wir nicht? Wir wissen nicht, wie eine Vergleichs- bzw. Folgestudie mit einer größeren Population, einer längeren Nachbeobachtung und einer versuchsweise homogeneren europäischen Population ausfallen würde. Das ist ja eine internationale Studie; das wurde schon angesprochen.

Wir wissen nicht, wie sich die Substanz im Vergleich zu Abirateron – Head to Head – in dieser Situation verhalten würde. Wir wissen vor allem

nicht, wie sich die Qualität des Patientenlebens mit dieser Substanz gestaltet. Ich habe gestern mit ein paar Patienten gesprochen, die viel gesurft haben und sich entweder für eine Behandlung mit Abirateron oder für eine Behandlung mit Cabazitaxel entscheiden mussten. Drei zu null! Alle drei Patienten gestern haben sich für die weniger toxische Substanz entschieden. Sprich: Wir wissen zwar über diese 2,9 Monate Bescheid, wir wissen aber nicht Bescheid, wie viel besser die Lebensqualität bei Patienten mit dieser Erkrankung mit dieser neuen Therapie ist. Wir wissen relativ viel, dass sie dafür einen gewissen Tribut zollen müssen. Auch bei besserer primärer Therapie der Neutropenie gibt es Risiken, die mit anderen Substanzen entweder nicht oder nicht in dieser Form existieren.

Also können wir eigentlich nur einen quantitativen Aspekt beurteilen, nämlich den gut berechneten und statistisch für mich ausreichend dargelegten Aspekt, dass das eine Lebensverlängerung bewirkt. Aber die Lebensqualität, die dazu ins Verhältnis gesetzt werden muss, auch aus Sicht der neunstelligen Kosten, die auf die Gesellschaft zukommen werden, wenn man es in dieser Breite anwendet, wird ja ebenfalls zu bewerten sein.

Das NICE kommt zu dem Schluss, dass 60.000 bis 90.000 Pfund pro Lebensjahr von Patienten angesichts der limitierten Ressourcen des National Healthcare System zu viel sind und es deswegen nicht zugelassen werden kann. Es akzeptiert aber die genannten Aspekte und sieht, ebenso wie wir vonseiten der AkdÄ, einen schönen Spielraum für Post-Zulassungsstudien oder für weitere Studien, vor allem zur Lebensqualität mit diesem Produkt. Ob es einen Nutzen für die Lebensqualität der Patienten mit dieser Erkrankung durch dieses Medikament gibt, wissen wir nämlich nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Das wirft die Frage nach den Nebenwirkungen auf, die ich jetzt noch einmal stellen will. Das würde uns auch für die Bewertung durchaus interessieren. – Jetzt zunächst Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Ich möchte noch einmal ganz kurz zur Diskussion um das EMA-Papier Stellung nehmen. Ich denke, dass die Interpretation der Kriterien, die dort genannt sind, abhängig ist von den Fragestellungen, die wir betrachten. Wir betrachten die Fragestellungen unter einem anderen Fokus, als es die Zulassungsbehörden tun, nämlich unter den Kriterien von SGB V.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Jetzt hat sich Herr Honecker gemeldet. Bitte, Herr Honecker.

Herr PD Dr. Honecker (DKG):

Die Frage der Nebenwirkungen und die der Patientenfreundlichkeit der Therapie sind sicherlich ganz entscheidende Fragen. Ich halte es an der Stelle für schwierig, dass man, ohne dass gute Daten dazu vorliegen, zu vorschnellen Schlüssen kommt. Der Kollege hat eben gesagt: Drei zu null haben sich für die Behandlung mit dem weniger toxischen Präparat entschieden. Ich habe auch schon andere Erfahrungen gemacht. Ich habe Patienten befragt, die mit beiden Präparaten behandelt worden sind, welche Therapie sie als belastender empfunden haben. Überraschenderweise wurde das Präparat genannt, das angeblich weniger toxisch ist. Ich glaube, wir brauchen einfach noch mehr Untersuchungen und Studien, die patientenrelevante Endpunkte wirklich gut wahrnehmen.

Ich habe noch eine Frage zur Bewertung des Zusatznutzens. Als Onkologe fällt mir natürlich auf, dass der relevante Zusatznutzen, der in der höchsten Kategorie bewertet wurde, im IQWiG-Papier mit der Toxizität der Therapie sozusagen verrechnet wird, was dazu führt, dass das Präparat herabgestuft wird. Meine erste Frage zielt auf die Operationalisierung. Hat sich das IQWiG zuvor Gedanken gemacht, wie man die beiden durchaus relevanten Endpunkte für Patienten zueinander in Beziehung setzen kann?

Daran schließt sich meine zweite Frage an: Ist es sinnvoll und möglich, derartige Abwägungen für die Gesamtpopulation zu treffen? Ich stelle diese Frage auch vor dem Hintergrund meiner persönlichen Erfahrung, dass das, was Patienten für einen gewissen Therapieerfolg, und sei es vielleicht auch nur ein erhoffter, auf sich nehmen, sehr, sehr unterschiedlich ist. Es gibt Patienten, die für einen marginalen Benefit eine sehr toxische Therapie auf sich nehmen, und es gibt Patienten, die sagen: Ich möchte keinerlei Toxizität haben; ich nehme in Kauf, dann lieber gar nichts zu bekommen.

Ich halte es für sehr schwierig, wenn man eine so komplexe Therapieentscheidung letzten Endes herunterbricht auf die ganz einfache Formel: Wir verrechnen Zusatznutzen qua Überlebenszeit mit der Toxizität, und dann kommt eine Zahl dabei heraus.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank für diesen Hinweis. – Als Nächstes Herr Stratmann.

Herr Stratmann:

Gleichwohl wird der Nutzen für den Patienten beeinträchtigt durch Nebenwirkungen, die bis zum Tod führen können. Den Patienten bewegt doch ganz generell die Sorge vor den Nebenwirkungen, abgesehen von der Frage, ob das Zeug überhaupt bei ihm wirkt.

Dass Sie gute Erfahrungen mit Jevtana[®] gemacht haben – es wurde auch im Vergleich zu Abirateron durchaus positiv bewertet –, finde ich zwar toll, aber es gibt ja auch in der TROPIC-Studie und in dem erwähnten englischen Papier klare Hinweise darauf, wie man es machen könnte. Heidenreich argumentiert ja, dass das bei richtigem Management alles viel verträglicher ist, als wenn es falsch gemacht wird. Das ist ja völlig klar.

Was sind die Instrumente? Ich habe zum einen eine Frage zur Zahl der Todesfälle. Zu Anfang starben im Verumzweig ja mehr Patienten als im Placebozweig. Ist die Geschichte richtig, dass in Europa wegen der G-CSF-Anwendung weniger auf die ASCO-Leitlinie geachtet und erst später damit gearbeitet wurde, oder ist die Geschichte verkehrt? Ich sehe es ja wohl richtig, dass der Einsatz von Wachstumsfaktoren, um eben vor allem eine Neutropenie zu verhindern, ein ziemlich entscheidender Parameter gewesen ist.

In dem Papier berichtet, wie gesagt, Heidenreich über 399 neue Patienten aus dem Early-Access-Program, davon 41 in England; De Bono hat das ausgewählt. Es ging vor allen Dingen darum, die Daten zur Lebensqualität zu liefern, die TROPIC nicht geliefert hat. Von diesen 41 Patienten haben 35 G-CSF bekommen. Lustig ist die Zusammenfassung auf dem Poster Punkt 5 „G-CSF use and toxicity“. Erster Satz: 85 Prozent haben G-CSF bekommen, nämlich 35 von 41. Zweiter Satz: Keiner von den Patienten, die Neutropenie bekommen haben, hat G-CSF bekommen. – Dreimal dürfen Sie raten, welchen Schluss ich als Patientenvertreter daraus ziehe: dass natürlich jeder das bekommen soll, prophylaktisch. Das ist, denke ich, eine tolle Forderung. Das treibt die Kosten zwar in die Höhe, aber wir haben damit eine Kombinationstherapie, nämlich eine Chemo- plus eine Immuntherapie. Das finde ich toll, auch weil ich ein Fan von Immuntherapien bin.

An dieser Stelle ein Wort an Sie, Herr Wörmann, wenn Sie erlauben, und zwar zum Stand des Wissens in Ihrem Papier. Wie schon bei Abirateron fehlen darin die Immuntherapien. Sie sind aber Stand des Wissens. Wir haben als ersten soliden Tumor eine zugelassene Immuntherapie, wenn auch nur in den USA; klar.

(Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber nicht in Europa!)

– Das weiß ich, klar. Aber Stand des Wissens ist: Es funktioniert; das ist einfach wichtig. Und wir haben hier jetzt die Verbindung zum G-CSF.

Es ist so, dass es in einer derart ausweglosen Lage – das wurde ja schon mehrfach betont –, wenn angeblich nichts mehr geht, eine ganze Reihe von experimentellen Therapien gibt. Unter anderem wird

mit GM-CSF gearbeitet, in Kombination mit Östrogenen oder Ähnlichem, mit guten Erfolgen. Also Einsatz von Wachstumsfaktoren, um die Nebenwirkungen abzuschwächen oder sogar ganz zu verhindern – gut, dann gibt es noch Durchfall und so –, scheint mir eine ziemlich gute Sache zu sein. Aber das konterkariert ein wenig das Konzept. Im Ergebnis hätten wir dann eine Kombination aus Chemoplas Immuntherapie.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich glaube, wir verlassen jetzt das eigentliche Thema. Zumindest als Jurist spüre ich, dass dem so ist. – Herr Professor Wörmann wollte aber trotzdem darauf eingehen. Auch Herr Professor Mühlbauer hatte sich gemeldet. Ich bitte Sie allerdings, sich kurz zu halten. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ganz kurz, aber ich kann es auch ausführlich erklären: G-CSF ist keine Immuntherapie. GM-CSF ist eine Immuntherapie.

Der inhaltliche Punkt ist: Die Komplikationen von Cabazitaxel sind ebenso wie die Mortalität ein managbares und kein unvermeidbares Problem. Dazu passt, dass im Expanded Access Program die Mortalität gesunken ist. G-CSF ist zum Beispiel durch Antibiotika-Prophylaxe managbar. Das ist eine Lernkurve, die gemacht worden ist.

Zum Inhalt des Verfahrens möchte ich hier noch eines deutlich machen: Wenn, wie vorhin, Abirateron gegen Cabazitaxel gesetzt wurde, kommt vielleicht das Gefühl auf, man müsse jetzt gar nicht beides bewerten, weil das nicht relevant ist. Aus klinischer Sicht stellt sich nicht die Frage, welches der Präparate ich einsetze, sondern wann ich es einsetze. Die große Mehrzahl der Patienten wird heute beide Präparate erhalten, in einer Sequenz. Je nachdem, welche Nebenwirkungen für die Patienten akzeptabel sind, wird man mit Abirateron oder Cabazitaxel anfangen. Ich glaube, das entspricht bisher auch der Beobachtung von Patienten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):

Ich möchte noch einmal das Argument der Lebensqualität ins Zentrum holen und daran erinnern, warum wir hier sitzen und worüber wir diskutieren. Wir reden hier über den Zusatznutzen für den Patienten. Bei den Einlassungen von Herrn Honecker kam ein bisschen herüber, das könne man eigentlich gar nicht untersuchen, weil jeder Patient individuell ist und es deshalb nicht systematisch erforschbar ist. Dem muss man widersprechen, gerade in Bezug auf diese Patientengruppe. Das haben wir auch in unserer Stellungnahme angemerkt. Es gibt eine Untersu-

chung von Tannock aus dem Jahre 2004, in der sehr sauber, sehr nachvollziehbar und, wie ich glaube, methodisch unbestritten die Lebensqualität von Patienten mit refraktärem Prostatakarzinom untersucht wurde. Deshalb ist die Frage für mich nach wie vor unbeantwortet, warum es der bzw. die Hersteller versäumt haben, die Lebensqualität von Patienten in dieser letzten Phase ihres Lebens zu überprüfen. Das ist für mich ein unverzichtbares Element, um einen Zusatznutzen wirklich begründen zu können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Sievert.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

Ich fange vielleicht mit der letzten Frage an. Die Antwort ist ganz einfach: Da hat der Hersteller einen Fehler gemacht. Über die Hintergründe können wir nur spekulieren. Wir versuchen, das, so gut es geht, nachzuholen. Wir haben in Deutschland eine nicht-interventionelle Studie aufgelegt, in der die Lebensqualität erhoben wird. Auch in der von mir angesprochenen First-Linie-Studie werden Daten zur Lebensqualität erhoben. Wir haben also gelernt.

Ich möchte zu den von Herrn Stratmann angebrachten Punkten noch zwei Dinge sagen. Einmal zu der Geschichte zum Management: Ja, sie stimmt. Es ist auch nicht nur eine Geschichte, sondern lässt sich an den Amendments der Studie ganz klar ablesen. Am Anfang der Studie war eine primäre Prophylaxe mit G-CSF nicht erlaubt. Das hat man damals offensichtlich unterstützt. Man hat, nachdem viele Menschen an der Nebenwirkung gelitten haben oder daran verstorben sind, ein Amendment eingereicht, und ab dem Zeitpunkt ist dieses Problem auch nicht mehr aufgetreten, das sehen Sie auch an der Kurve, die ganz am Anfang einen kleinen Knick hat.

Der zweite Punkt: G-CSF Gabe. Das macht tatsächlich jedes Land etwas anders. Ich bin da zwiespalten. Jede febrile Neutropenie ist eine zu viel und sollte vermieden werden, da bin ich ganz Ihrer Meinung. In den USA haben fast alle Patienten G-CSF bekommen. Im deutschen Härtefallprogramm – wir haben auch die Daten für den EAU-Kongress mit unserer Stellungnahme mit eingereicht – haben 17 Prozent der Patienten G-CSF bekommen, und zwar nicht primärprophylaktisch. Die Rate der Fälle von febriler Neutropenie und auch die Todesfallrate sind wesentlich geringer. Das ist also tatsächlich vom Standard des Nebenwirkungsmanagements in der Klinik und dem Umfeld abhängig.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Es wäre gut, wenn wir uns jetzt kurz fassen würden, weil eigentlich alles vorgetragen wurde. Ich will Ihnen nicht das Wort wegnehmen, aber ich bitte Sie,

sich sehr kurz zu fassen. – Herr Honecker noch einmal.

Herr PD Dr. Honecker (DKG):

Ich wollte kurz auf Herrn Mühlbauer zurückkommen. Ich habe nie gesagt, dass man Lebensqualität nicht messen kann. Ich wollte Ihnen nur sagen: Wir freuen uns sehr, wenn Lebensqualität gemessen wird. Dann kann ich besser mit meinen Patienten darüber diskutieren, was möglicherweise auf sie zukommt. Ich wollte noch einmal herausstreichen, dass die Gewichtung dessen, was ein Patient individuell auf sich nimmt, meiner Meinung nach nicht standardisierbar ist. Das kann man nicht a priori mit Zahlen belegen; denn das – und nicht die Lebensqualität – ist individuell sehr unterschiedlich. Da muss man differenzieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Stratmann noch einmal.

Herr Stratmann:

Nur ganz kurz: Wenn Sie sagen, im Zusammenhang mit der Lebensqualität habe der Hersteller einen Fehler gemacht, frage ich, ob er auch einen Fehler in Bezug auf die Auswahl der Dosierung von 25 mg/m² gemacht hat. Ich habe Phase-I-Studien gesehen, bei denen gesagt wird: Das ist die maximal verträgliche Dosis, aber wir empfehlen 20 mg/m².

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Sievert kurz dazu.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

Die Daten zeigen, dass diese Dosierung, wenn es ordentlich gemanagt ist, die richtige Dosierung ist. Ich möchte zu bedenken geben: Bei der Taxotere[®]-Zulassungsstudie TAX 327 im Jahr 2004 wurden zwei verschiedene Regime getestet. Das zugelassene dreiwöchentliche Schema mit 75 mg/m² und ein zweites Schema wöchentlich mit niedrigerer Dosierung; da war der Überlebensvorteil dahin. Man muss in der Onkologie immer die Nebenwirkungen und Wirkungen ausbalancieren, und da ist das Nebenwirkungsmanagement entscheidend.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis):

Ich wollte nur etwas zu den schon viel zitierten Interimsergebnissen, die beim Treffen der ASCO 2012 vorgestellt werden, ergänzen. In diesem Early-Access-Programm ist eine Patientenpopulation eingeschlossen worden, die eine deutlich schwerwiegendere Krankheitslast aufweist, als die in der TROPIC-Studie aufwies. Bei fast 70 Prozent der Patienten waren zwei oder mehr

Metastasenlokalisationen vorhanden, und fast 65 Prozent hatten einen ECOG-Performance-Status von größer/gleich eins. Trotzdem war die Gesamtrate an Nebenwirkungen mit 84 Prozent deutlich niedriger als in der TROPIC-Studie. Auch die prozentual häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren deutlich niedriger. So war die Rate der Neutropenie um die Hälfte verringert worden und lag bei 11,3 Prozent; auch die Rate der febrilen Neutropenie war deutlich niedriger. Auch die vorher erwähnten Diarrhöen waren bei nur circa 1 Prozent der Patienten vorhanden. Das zeigt, dass Nebenwirkungen im Rahmen einer zytostatischen Therapie zu erwarten sind, aber durch ein gutes Monitoring und ein proaktives Behandlungsmanagement auch gut steuerbar sind.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich habe noch eine Frage an die Arzneimittelkommission. Wir haben ja hier Overall Survival als primären Endpunkt. Trotzdem stellt sich mir die Frage bezüglich der therapieassoziierten Letalität, die ja in dieser Studie aufgetreten ist. Kann man darauf verzichten, dies in der Auswertung zu berücksichtigen, wie es das IQWiG getan hat, oder muss das ein essenzieller Bestandteil jeder Auswertung sein?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer will dazu etwas sagen? – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):

Auf der einen Seite ist das natürlich eine klinische Frage; dies wäre von Herrn Fetscher zu beantworten. Andererseits ist es auch eine methodische Frage. Ich glaube, wir sind da in einer Zeitenwende und müssen so etwas einbeziehen. Wir sehen, dass unter der Therapie, also vermutlich durch die Therapie, mehr Patienten gestorben sind als in der anderen Gruppe. Das ist natürlich ein echter Hinweis. Dementsprechend finde ich auch die Dateninterpretation von Frau Rosenfeld aus dieser nachträglichen Phase, das sei alles nicht so schlimm mit besserem Management, so nicht in Ordnung. Wo ist ein besseres Management zu erwarten als in einer gut kontrollierten Phase-III-Studie? Dementsprechend bin ich nicht so sicher, ob man der Ausweitung der Methodik so folgen kann. Ich kann Ihnen nur zustimmen, Frau Grell.

Die AkdÄ ist ein etwas heterogener Verein, aber bei dieser Stellungnahme waren wir uns alle sehr einig – es gab eigentlich keine Diskussion über die Inhalte, allenfalls über die Formulierungen –, dass das Gefahrenpotenzial der Substanz in der IQWiG-Stellungnahme unterschätzt wird.

Wir haben vorhin sehr viel Zeit verloren bei der Diskussion über diese Subgruppendifferenzierung, die ich eigentlich nachrangig finde. Das Einzige aus dieser Studie, das ich persönlich mitnehme, ist, dass da Patienten waren, die von einer Retherapie hätten profitieren können, wie viel Prozent es auch immer sein mögen. Die Vernachlässigung des Gefahrenpotenzials führt auf jeden Fall zu einer Überschätzung des positiven Therapieeffektes. Das ist die einzige Interpretationsmöglichkeit, auch unbenommen der Prozentzahlen. Vor diesem Hintergrund finden wir, dass in der Bewertung zu wenig auf die Toxizität der Substanz eingegangen wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Frau Haas.

Frau Dr. Haas:
Ich habe noch eine Frage in Bezug auf das Therapiemanagement. Das ist ja stark von der Kompetenz desjenigen abhängig, der die Nebenwirkungen zu beherrschen hat. Wie viel Prozent der Patienten in Ihrer Studie sind von Urologen und wie viel Prozent sind von Hamato-Onkologen behandelt worden?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Sievert, Sie hatten sich sowieso gemeldet.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):
Die Antwort muss ich schuldig bleiben. Denn die Antwort kann man wahrscheinlich auch nur für ein Land wie Deutschland geben. Für die Schweiz oder Österreich sieht es ganz anders aus, weil die Urologen dort dies nicht behandeln. Es war eine weltweite Studie. Die Antwort kann ich Ihnen deshalb nicht geben.

Frau Dr. Haas:
Die Antwort für Deutschland würde mir völlig ausreichen.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):
Das müsste ich nachschauen. Aber es waren nur wenige Zentren, und es waren alles Zentren, die urologisch und onkologisch sehr eng zusammenarbeiten; das weiß ich.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Professor Wörmann kann es vielleicht beantworten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):
Ich zitiere mich vom letzten Mal. Das soll der machen, der es kann.

Der ganz kritische Punkt – das ist in der Zulassung sogar erwähnt worden – ist, dass diejenigen, die diese Therapie verordnen, nur Ärzte sein sollen, die Erfahrung mit diesen Substanzen haben. So ist es in der Zulassung definiert. Wie es genau definiert

ist, kann ich nicht sagen. Unser Eindruck für Deutschland ist, dass es eine klare Zentrumsbildung gibt, dass man in Deutschland genau weiß, wo die Patienten hingeschickt werden können. Ein Risiko sehe auch ich dabei.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Frau Grell noch einmal.

Frau Dr. Grell:
Ich brauche noch einmal Ihre Hilfe bei der Interpretation der Neutropenien mit einem Grad größer als 3, weil ich hier unterschiedliche Zahlen finde. In der Publikation ist angegeben: Mitoxantron 42 Prozent und Cabazitaxel 68 Prozent. Sie haben ja gesagt, dass es Ihre Publikation ist, also gehe ich davon aus, dass die Zahlen stimmen. Im EPAR wird dann auf Inzidenz umgestellt. Da finden sich dann 27,5 vs. 8,4 Prozent; das ist ein Unterschied von 19,1. Sie selber haben dann aber Ihrem Dossier in Tabelle 4-28 eine Safety-Population genommen. Die gleichen Zahlen hat das IQWiG aufgenommen. Dies müsste aber meines Erachtens Inzidenz und nicht Prozent sein. Was ist denn diese Safety-Population?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Wer will das beantworten? Safety-Population.

Frau Dr. Grell:
Anders herum: Welche Zahlen stimmen denn wie?

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Grell, das geht zu weit!)

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):
Das muss ich nachschauen.

Frau Dr. Grell:
Das ist ja essenziell. Denn es gibt einen Unterschied von 5 Prozent zwischen den Zahlen, die das IQWiG aus Ihrem Dossier genommen hat, und den Zahlen, die der EPAR wiedergibt; beides Mal handelt es sich um Inzidenzzahlen. Das ist aus meiner Sicht für die Bewertung maßgeblich.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):
Was auf der Hand liegt, ist der Unterschied zwischen ITT-Population und Safety-Population. Bei der einen Auswertung sind die Patienten, die keine Substanz bekommen haben, ausgenommen. Aber das kann auf die Neutropenierate – deswegen bin ich gerade ein bisschen verwirrt – eigentlich keinen Einfluss haben. Das muss ich nachschauen.

Frau Dr. Grell:
Aber Sie hatten zu Frau Haas gesagt, dass alle Patienten mit Mitoxantron behandelt wurden, und alle bekamen Cabazitaxel, von daher gibt es keinen Patienten, der nichts bekommen hat.

(Herr Dr. Aguirre (Sanofi-Aventis): Wir schauen es nach!)

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

Wir schauen es nach, und wir liefern es nach. Ehrenwort.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

Ich hätte noch einen anderen Punkt als Antwort auf Herrn Mühlbauer.

Herr Mühlbauer hatte erwähnt, dass die Überschätzung des Effektes dadurch zustande kommen kann, dass die Patienten eventuell rechallengefähig gewesen wären. Das erklärt sich aber nicht, wenn ich die Subgruppenanalysen, die gemacht worden sind, und die Hazard Ratio anschau. Egal ob es Patienten sind, die unter Docetaxel refraktär wurden oder später, die Hazard Ratio ist immer gleich oder sehr vergleichbar. Deswegen kann ich mir das tatsächlich nicht vorstellen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut – Herr Dintsios, Sie habe ich, glaube ich, übergangen. Sie wollten noch etwas zu der Wirkung, zur Zulassung als Antwort auf Frau Wieseler sagen?

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Ja, es ging darum, dass Frau Wieseler auf die jeweilige Fragestellung abgestellt hat. Diese Studien werden ja zur Beantwortung der dezidierten Fragestellung herangezogen, die der Auftrag des G-BA enthält, und somit gibt es einige Punkte, die überhaupt nicht von der Fragestellung abhängen. Wenn eine Studie herangezogen wird, um einen Effektschätzer zu bestimmen, dann ist der Punkt statistische Signifikanz sowieso von der Studie her zu beantworten; sonst kann man die Studie nicht heranziehen. Ich möchte das relativieren. Das Gleiche gilt für die Verzerrung. Das IQWiG prüft ja in seiner eigenen Vorgehensweise die Validität der Studie. Es gibt einen großen Abschnitt, wo der Hersteller Angaben zum Verzerrungspotenzial machen muss. Deswegen kann ich das, was Frau Wieseler gesagt hat, so nicht stehen lassen. Einige dieser Punkte sind definitiv nicht von der Fragestellung abhängig.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Vielen Dank. – Jetzt bin ich an sich mit den Tagesordnungspunkten 1 bis 3 durch. – Herr Stratmann.

Herr Stratmann:

Nur noch eine Nachfrage: Ich habe hier ein Papier der Universität Sheffield von Matt Stevenson, der im Kontext der Nachstellungnahme begutachtet hat. In diesem Papier ist auf Seite 63 die Rede davon, dass

die FDA bei der Zulassung eine ganze Reihe von Auflagen gemacht hat, was jetzt in Bezug auf Studien passieren soll. Unter anderem ist die Rede davon, dass die Patienten alle sechs Monate auf eventuelle Nierenschädigung untersucht werden. Es müsste mittlerweile schon Updates geben in Bezug auf die Toxizität vom Jevtana®. Ist das schon der Fall?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis):

Es gibt einen regelmäßigen Bilanzreport. Bisher gibt es dazu keinerlei Anzeichen. Wir reporten das nicht nur an die FDA, sondern auch an die EMA.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Dann würde ich gern zu Punkt 4 übergehen:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
– Verteilung der Zielpopulation auf die
Patientengruppen der zweckmäßigen
Vergleichstherapie

Da haben wir, glaube ich, wieder dieses Problem bezüglich des Alters. Wer will dazu etwas sagen? – Herr Aguirre.

Herr Dr. Aguirre (Sanofi-Aventis):

Da gibt es zwei Themen: Alter und die Größe der Rechallenge-Population. Darüber haben wir ausreichend diskutiert. Wir können und könnten sie nicht definieren. Ich glaube, man muss jetzt nicht weiter darauf eingehen.

Zum Thema „Alter über 65“: Es gibt eine Aussage im IQWiG-Papier, wie groß die Population derjenigen unter 65 etwa sein sollte. Es ist relativ schwer zu kalkulieren, weil es immer nur Studiendaten aus Studien der Inzidenz der Erkrankung gibt. Es gibt keine Dokumentation dazu, wie die Patienten nach und nach in spätere Therapiephasen hineinrutschen. Wenn die Patienten mit einem Karzinom diagnostiziert werden, das noch mit Hormonen behandelt werden kann, dann laufen sie erst durch die Hormonkaskade, kommen später in die erste Linie Chemotherapie mit entsprechenden Therapiepausen und danach in die zweite Linie. Sie sind dann natürlich einige Jahre älter. Insofern entsprechen die Studiendaten, die wir heute bezüglich der Inzidenz des Prostatakarzinoms und der Altersstruktur der Patienten haben, nicht den Zahlen der Patienten im Alter über 65 Jahre, die für eine Behandlung mit Cabazitaxel infrage kommen.

Beim Lesen des Reports ist uns noch etwas aufgefallen. Es gibt viel Unsicherheit. Uns ist klar, dass man die Zahlen nicht ganz genau festlegen kann. Es wird beschrieben, dass wir das stark unterschätzen. Wir glauben nicht, dass wir das stark unterschätzen. Aber am Ende wird ein großer Range von 1.100 bis 9.900 Patienten angegeben. Irgendwo dazwischen

liegt es; ich glaube, da sind wir uns alle einig. Wo genau es liegt, ist relativ schwer vorherzusagen. Das Einzige, das uns ein bisschen wundert – wir bitten darum, dass das überprüft und eventuell korrigiert wird –, ist, dass auf die Stellungnahme, auf das Papier für Abirateronacetat Bezug genommen wird, aber eine andere Untergrenze der Population angegeben wird. Ob das ein Fehler ist oder ob eine andere Berechnung zugrunde liegt, ist für uns nicht nachvollziehbar. Da würden wir noch einmal nachfragen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es unsererseits zu den Patientenzahlen Fragen? – Bitte schön, Frau Urban.

Frau Dr. Urban:

Ich hätte gern die Begründung gewusst, warum Sie zur Ermittlung der Patientenzahlen ein eigenes Modell im Dossier aufgestellt haben. Bei Abirateron erfolgte die Herleitung der Patientenzahlen anhand von öffentlichen Daten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis):

Wir haben ein Modell dazu herangezogen, weil nach gründlicher Literaturrecherche und nach gründlicher Datenbankrecherche in öffentlich zugänglichen Registern die Frage nicht beantwortet werden konnte, zumindest nicht in der Tiefe. Ich habe mir das im Abirateron-Dossier sehr genau angesehen. Da ist die Anzahl nicht auf Basis öffentlich zugänglicher Daten berechnet worden, sondern auf Basis verschiedener Zulassungsstudien, nämlich der Zulassungsstudien von Abirateron, Cabazitaxel und Docetaxel. Wir sind der Meinung, dass Patientenzahlen, die aus einer randomisiert-kontrollierten Studie stammen, nicht repräsentativ sind und möglicherweise nicht den Zahlen im Real Life entsprechen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Noch einmal Frau Urban.

Frau Dr. Urban:

Gut. Sie sagen also, die Zahlen von Abirateron sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Welche Unsicherheit sehen Sie für Ihr Modell, was würden Sie da schätzen?

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis):

Wir haben da viele Annahmen, wie es bei einem Modell ja auch üblich ist. Wir sind uns bewusst, dass wir da Annahmen treffen mussten. Trotzdem müssen wir darauf hinweisen, dass wir zum fast gleichen Ergebnis wie Janssen-Cilag im Abirateron-Dossier kommen. Wir reden hier nicht von den noch Docetaxel-Rechallenge-Patienten, sondern nur von den

Docetaxel-refraktären Patienten. Das entspricht genau der Patientenzahl, die auch Janssen-Cilag berechnet hat und die vom IQWiG bestätigt worden ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. Weitere Fragen? – Ja, Frau Donatz.

Frau Dr. Donatz (Janssen-Cilag):

Ich möchte nur eine kleine Korrektur machen. Wir haben uns bei der Abgrenzung der Patientenpopulationen auf die Zulassungsstudien bezogen. Bei der systematischen Literaturrecherche, die ich vorhin gemeint hatte, ging es um den zeitlichen Schwellenwert, den man nutzen kann, um eventuell Patienten zu identifizieren, die für eine Retherapie infrage kommen. Für die Bestimmung der Zielpopulation der Patienten, die nach der ersten Docetaxel-Therapie einen Progress haben – also auch nur diese Zielpopulation – haben wir uns verschiedene Krankenkassenregister und klinische Studienregister angeschaut. Darauf basiert die Berechnung der Zielpopulation.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Wenn es keine weiteren Fragen gibt, gehe ich zu Punkt 5 über:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gibt es dazu notwendige Ausführungen vonseiten der Anzuhörenden? – Nein. Gibt es Fragen? – Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis):

Ich wollte nur zwei Sachen anmerken. Das Erste ist, wie gesagt, die Unterschätzung der Zielpopulation; dem haben wir schon widersprochen. Das Zweite ist – darauf haben wir auch schon bei der Beratung hingewiesen –, dass wir der Meinung sind, dass bei einem anzumischenden Zytostatikum die Hilfstaxe herangezogen werden müssten, weil das die Kosten sind, die letztendlich auch bei der Krankenkasse zu Buche schlagen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Urban.

Frau Dr. Urban:

Ich habe eine Frage zur Berechnung der Kosten. Warum sind Sie bei der Berechnung von einem Standardmenschen von 70 bis 75 Jahren ausgegangen und nicht zum Beispiel 1,70 m und 70 kg?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis):

Wir haben Daten des Statistischen Bundesamtes herangezogen und das dann entsprechend des deutschen Durchschnittsmannes berechnet.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaesbach.

Herr Kaesbach:

Wenn Sie die Hilfstaxe ansprechen, dann muss der Substanzpreis zwischen dem Deutschen Apothekerverband und uns erst einmal vereinbart werden. Solange er nicht vereinbart ist, gilt der Rezepturschlag nach der Hilfstaxe plus 90 Prozent. Die Kosten möchten Sie angerechnet haben? Dem können wir gerne folgen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Rosenfeld, wollen Sie dazu noch etwas sagen? Wollen Sie das bestätigen?

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis):

Wir sind von den Fakten ausgegangen, die zu dem Zeitpunkt, als wir das Dossier erstellt haben, gängig waren.

Herr Kaesbach:

Da gab es für die Hilfstaxe keine Fakten für Ihr Produkt. Aber wir können das gerne machen. Wir greifen das auf.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Wenn es keine weiteren Fragen gibt, dann bedanke ich mich dafür, dass wir diese Anhörung so durchgeführt haben, wie wir sie durchgeführt haben. Wir werden jetzt weiter beraten und dann unsere Entscheidung vorbereiten. Sie kennen das Prozedere.

Ich bedanke mich für Ihr Erscheinen. Wir haben jetzt gleich die nächste Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen guten Tag in Berlin oder dort, wohin Sie noch wollen. Vielen Dank! Die Anhörung ist beendet.

(Schluss der Anhörung: 10.40 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Evidenzübersicht

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Prostatakarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 26.04.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Recherche ergab 133 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 10 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzübersicht enthält ergänzend drei Primärstudien von besonderer Bedeutung, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden. Insgesamt ergab dies 13 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Erstlinientherapie	
Quelle	Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin
Cochrane Review: Shelley M et al. (2008)	<p>Systematische Literaturrecherche zwischen 1966-2006 nach RCTs/quasi RCTs ⇒ 47 RCTs wurden eingeschlossen (9 Studien n ≤ 50 Gesamtanzahl an Patienten, 11 Studien n = 51-100, 27 Studien n > 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population: Patients with advanced prostate cancer refractory to hormone therapy (HRPC). The definition of hormone refractory may vary between trials, but in general patients that have one of the following: progressive measurable disease; at least one new lesion on bone scan; or biochemical progression as measured by serum PSA during castrate levels of testosterone will be considered hormone refractory. Symptomatic and asymptomatic patients will be included as well as trials including patients receiving prior chemotherapy. Chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer, or patients that have not received hormone therapy and therefore may be androgen dependent, will be the subject of a separate review. • Intervention: Estramustin, Mitoxantron, Docetaxel (nicht zugelassene Substanzen: 5-Fluorouracil (5-FU), Vinorelbin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Paclitaxel, Cisplatin) • Primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Krankheitsspezifisches Überleben, PSA Response, Zeit bis Progression ⇒ Primärer Review-Endpunkt: Gesamtüberleben • Sekundäre Endpunkte: Schmerzlinderung, behandlungsinduzierte Toxizität, Lebensqualität <p>Hauptergebnisse:</p> <p>Primärer Endpunkt Gesamtüberleben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Docetaxel vs. Docetaxel + Thalidomid (Phase-II, n = 25 vs. 50): durchschnittliche Überlebenszeit von 14,7 Monaten und 28,9 Monaten (Kombinationstherapie), n.s., p = 0,05.

Evidenzübersicht

- Docetaxel + Prednison (+ Estramustin) vs. Mitoxantron + Prednison:
 - Drei Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Docetaxel + Prednison (Ø Median: 18,2; $p < 0,005$). Dabei war nur die dreiwöchige Therapieform mit Docetaxel stat. signifikant Überlegen, nicht aber die wöchentliche Gabe von Docetaxel (3 x wöchentlich: HR (Tod): 0,76; KI: 0,62-0,94; $p = 0,009$ vs. wöchentlich: HR: 0,91; KI: 0,75-1,11; $p = 0,36$).
 - Estramustin (als Single Therapie oder in Kombination): keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber der verschiedenen Vergleichstherapien (Median: Estramustin: 5-23,5 Monate vs. Vergleichstherapien: 5-18 Monate). Estramustin + Paclitaxel vs. Paclitaxel: als einzige Therapieform ein leicht stat. signifikantes Ergebnis (Phase-II-Studie, $n = 79$ vs 84 ; $p = 0,0049$).
- Andere Chemotherapien: Mitoxantron, (5-FU, Doxorubicin, Vinorelbin, Cyclophosphamid) zeigten keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Vergleichstherapien hinsichtlich Gesamtüberleben (Ø Median Gesamtüberleben (Monate): 15,8 (Mitoxantron), 8,3 (Cyclophosphamid), 8,3 (5-FU), 10,1 (Doxorubicin))

Sekundäre Endpunkte:

• Schmerzlinderung:

in 17 Studien nicht getestet und in 15 Studien nur als Kombinationsendpunkte (Kommentar der Autoren: Unterschiede in Definition von Schmerz, rekrutierten Patienten oder Studiendesign. Daher kein Vergleich möglich):

- 5-FU, Estramustin + Etoposid, Estramustin und Epirubicin (als Singletherapien) \Rightarrow 62%-76% Schmerzlinderung
- Hydroxyurea, Cyclophosphamid, Methotrexat und Cisplatin, Estramustin + Prednison, Prednison (Single), Docetaxel + Estramustin + Prednison, Estramustin (Single) \Rightarrow 22%-40% Schmerzlinderung

• Lebensqualität:

(4 von 47 eingeschlossenen Studien waren designed, um Lebensqualität zu messen):

- Mitoxantron + Prednison vs. Prednison (Single) (Tannock et al., 1996): Mitoxantron + Prednison zeigte eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Prednison allein in „overall well being“ (29% versus 12%, $P = 0.01$, gemessen mit „Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument“ und zwei „EORTC assessment protocols“).
- Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison: stat. signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei der dreiwöchigen Gabe gegenüber Mitoxantron + Prednison (22% versus 13%, $P = 0.009$; gemessen mit „FACT-P questionnaire“), trotz erhöhter Toxizität von Docetaxel.

• Behandlungsinduzierte Toxizität:

keine direkten Vergleichszahlen zwischen Substanzen aus Head-to-Head-Studien. In allen Studien waren Nebenwirkungen (z.B.: Myelosuppression, Kardiotoxizität, Alopezie) vertreten.

Evidenzübersicht

	<p>Anmerkungen der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur zwei Studien vergleichen dieselbe Intervention, keine Meta-Analyse möglich, Review beschränkt auf eine quantitative Beschreibung der Studien. • Variabilität der Studienqualität: Gesamtüberleben nicht bei allen Studien als primärer Endpunkt. Gründe: viele Studien sind Phase-II-Studien, Follow-up-Zeit unzureichend oder nicht genügend Daten vorhanden • In älteren Studien schlechte "Response-Kriterien": objektives Ansprechen vs. PSA-Ansprechen • Viele Studien mit geringer Patientenzahl (n); Methodik zur Randomisierung in vielen Studien nicht erläutert; Verblindung nicht immer möglich (Unterschiede in Ablauf der Vergleichsarme) • Noch allgemeine Unklarheit ob PSA-Response unter Chemotherapie als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben herangezogen werden kann.
<p>NICE technology appraisal guidance (Stand 2009)</p>	<p>Docetaxel vs Mitoxantron (TAX327 Studie):</p> <p>Docetaxel plus prednisone or prednisolone was compared with mitoxantrone plus prednisone or prednisolone (Lit: Tannock et al. 2004 und Berthold 2008):</p> <p>Open-label, phase III RCT, enrolled 1006 men with metastatic prostate cancer with disease progression during hormonal therapy. The men were randomised to three chemotherapy arms, all of which received prednisone or prednisolone 5 mg orally twice daily: docetaxel at 75 mg/m² administered every 3 weeks (335 patients); docetaxel at 30 mg/m² administered weekly for the first 5 weeks in a 6-week cycle (334 patients); and mitoxantrone 12 mg/m² administered every 3 weeks (337 patients). Median length of follow-up was 21 months; high level of crossover between groups; 27% of patients randomised to the 3-weekly docetaxel group received mitoxantrone and 20% of patients randomised to the mitoxantrone group received docetaxel.</p> <p>Hauptergebnisse:</p> <p>Overall survival (primary end point):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group compared with the mitoxantrone group (hazard ratio 0.76 (95% CI 0.62 to 0.94, p = 0.009)). At the time of analysis 166/335 (50%) patients receiving 3-weekly docetaxel and 201/337 (60%) of patients receiving mitoxantrone had died. Median survival 18.9 months (95% CI 17.0 to 21.2) in the 3-weekly docetaxel group vs. 16.5 months (95% CI 14.4 to 18.6) in the mitoxantrone group. No statistically significant difference in overall survival between the weekly docetaxel group and the mitoxantrone group (hazard ratio 0.91 (95% CI 0.75 to 1.11)). <p>Quality of life:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistically significant benefit for both the 3-weekly docetaxel group (22% [61/278] response; 95% CI 17 to 27%) and the

Evidenzübersicht

weekly docetaxel group (23% [62/270] response; 95% CI 18 to 28%) compared with the mitoxantrone group (13% [35/267] response; 95% CI 9 to 18%), relative risk of 1.67 (95% CI 1.14 to 2.45, $p = 0.009$) for the 3-weekly docetaxel group, and 1.75 (95% CI 1.20 to 2.56, $p = 0.005$) for the weekly docetaxel group.

Pain response:

- statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group (35% [54/153] response; 95% CI 27 to 43%) compared with the mitoxantrone group (22% [35/157] response, 95% CI 16 to 29%), giving a relative risk of 1.58 (95% CI 1.1 to 2.27).

Adverse events grade 3 or 4:

- higher proportion was reported for 3-weekly docetaxel (45.8%) than in the mitoxantrone group (34.6%). Adverse events were measured using the Common Toxicity Criteria of the US National Cancer Institute, reported for all 997 patients who received planned treatment.

Docetaxel vs andere Komparatoren

(außer Mitoxantron + Corticosteroid), z.B. weitere Chemotherapie-Regimen oder Best Supportive Care:

- Docetaxel + corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone:
nur indirekter Vergleich: hazard ratio for death 0.752 (95% CI 0.567 to 0.999).¹
- Docetaxel in combination with estramustine ± prednisone, 2 RCTs:
 - Docetaxel + estramustine versus mitoxantrone + prednisone:
statistically significant benefit in overall survival for docetaxel + estramustine (HR 0.80; 95% CI 0.67-0.97), Median survival 17.5 Mo vs 15.6 Monate ($p = 0.02$). (Petrylak 2004)
 - Two different regimens of docetaxel + prednisone + estramustine versus mitoxantrone + prednisone:
non-statistically significant reduction in death in the docetaxel groups. Non-statistically significant longer median survival in the docetaxel groups.²

Erläuterungen:

¹ **Docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone:** Meta-analyse von 3 RCTs comparing mitoxantrone plus a corticosteroid with corticosteroid alone. Although various health outcomes other than mortality were measured in those studies (including health-related quality of life and pain response in two of them), the only outcome suitable for the pooling of results was overall survival. The pooled estimate of the hazard ratio for death for mitoxantrone plus corticosteroid versus corticosteroid was 0.99 (95% CI 0.82 to 1.20). This was then compared indirectly, using appropriate statistical analysis, with that from the TAX327 study, giving an indirect hazard ratio for death for docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone (prednisone, prednisolone or hydrocortisone), of 0.752 (95% CI 0.567 to 0.999). The Assessment Report notes that results of the adjusted indirect comparison should be interpreted with caution because the underlying trials differed in patient population and methodology.

Evidenzübersicht

	<p>² Docetaxel vs andere Komparatoren (außer Mitoxantron + Corticosteroid), z.B. weitere Chemotherapie-Regimen oder Best Supportive Care: Two other RCTs that investigated the effects of docetaxel in combination with estramustine in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer were submitted in support of the efficacy of docetaxel and included in the Assessment Report. SWOG 9916 compared docetaxel plus estramustine versus mitoxantrone plus prednisone. A statistically significant benefit, in terms of overall survival, was observed for the docetaxel plus estramustine group compared with the mitoxantrone plus prednisone group, with a hazard ratio for death of 0.80 (95% CI 0.67 to 0.97). Oudard and coworkers investigated two different regimens of docetaxel plus prednisone plus estramustine versus mitoxantrone plus prednisone. There was a non-statistically significant reduction in the relative risk of death for patients in the docetaxel groups. The median survival was longer in the docetaxel groups than in the mitoxantrone group, but the difference was not statistically significant.</p>
<p>Systematischer Review: Winqvist et al. (2006)</p>	<p>Systematische Literaturrecherche zwischen 1966-2004 nach RCTs; Meta-Analysen von RCTs (first-line non-hormonal systemic therapy). Review basiert auf 27 Studien)</p> <p>Hauptergebnisse:</p> <p>Docetaxel (basierend auf 2 großen RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison (Studie Tannock et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gesamtüberleben</u>: Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel + Prednison (3 x wöchentlich). Median survival: 18,9 vs. 16,5 Monate; HR=0,76; KI: 0,62-0,94; two-sided p-value: 0,009. Keine stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel in der wöchentlichen Gabe gegenüber Mitoxantron + Prednison. ○ <u>Pain response</u>: Stat. signifikanter Unterschied zugunsten Docetaxel + Prednison dreiwöchentlich (35% vs. 22%; p = 0,01); Trend zugunsten Docetaxel + Prednison wöchentlich (31% vs. 22 %; p = 0,08). ○ <u>Lebensqualität (QoL)</u>: Stat. sign. Verbesserung unter Docetaxel bei sowohl dreiwöchentlicher als auch wöchentlicher Gabe (22% vs. 13%; p = 0,009 / 23% vs. 13%; p = 0,005). ○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: Häufigeres Auftreten von Neutropenie unter Docetaxel + Prednison dreiwöchentlicher Gabe (32% und 22% vs. 1,5%). • Docetaxel + Estramustin(phosphat) (EMP) vs. Mitoxantron + Prednison (Studie Petrylak et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gesamtüberleben</u>: Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel + EMP (Median survival: 17,5 vs. 15,6 Monate; HR = 0,80; KI: 0,67-0,97; two-sided p-value = 0,02); Stat. sign. Unterschied in der progressionsfreien Zeit (PFZ) zugunsten Docetaxel + EMP (Median PFZ: 6,3 vs. 3,2 Monate; HR: 0,73; KI: 0,63-0,86; two-sided p-value > 0.0001). ○ <u>Pain response</u>: Kein stat. Unterschied zwischen Docetaxel + EMP vs. Mitoxantron + Prednison. ○ <u>QoL</u>: Keine Angaben. ○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: Häufigeres Auftreten von Toxizität unter Docetaxel + EMP (53% vs. 33%), metabolische Störungen (6% vs. 1%), neurologische Ereignisse (7% vs. 2%).

Evidenzübersicht

Estramustin

(basierend auf 6 RCTs; Estramustin wurde entweder gegen Placebo, ein orales Antiandrogen oder in Kombination mit einer Chemotherapie gegen die Chemotherapie allein, getestet)

- Gesamtüberleben: Alle Studien testeten auf Gesamtüberleben; keine Studie zeigte eine signifikante Verbesserung für Estramustin.
- Schmerzlinderung: Estramustin zeigte keine Vorteile.
- QoL: Kein Vergleich möglich.
- Nebenwirkungen (Level 3-4): Klinisch signifikant vermehrte und schwerere gastrointestinale Nebenwirkungen unter Estramustin (keine Signifikanzangabe).

Mitoxantron

Mitoxantron + Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) vs. Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) (basierend auf 3 RCTs ⇒ siehe Collins et al. 2006 für Einzelergebnisse der betreffenden Studien: Tannock et al., 1996; Berry et al., 2002; Kantoff et al., 1999)

- Gesamtüberleben: Alle Studien haben auf Gesamtüberleben getestet (nicht immer als primären Endpunkt). Keine Studie fand einen stat. signifikanten Unterschied. In zwei Studien stat. sign. Unterschied zugunsten Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison in der PFZ (8,1 vs. 4,1; $p = 0,018$ / 3,7 vs. 2,3; $p = 0,02$).
- Pain Response: Nur eine Studie (Tannock, 1996) mit Pain Response als primären Endpunkt. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison (Single) (29% vs 12%; $p=0.01$).
- QoL: In zwei Studien (Tannock, 1996 & Kantoff, 1999) wurde QoL getestet. Verbesserung unter Mitoxantron + Prednison vs. Kortikosteroid (Prednison oder Hydrokortison) (keine Signifikanzangabe).
- Nebenwirkungen (Level 3-4): In allen Studien wurden Nebenwirkungen berichtet. Keine stat. Analyse dazu angegeben, nur quantitative Angabe

Weitere untersuchte Therapieformen

- **Andere zytotoxische Mittel (Cisplatin, Methotrexate, EMP)** (basierend auf vier Studien):
Alle Studien erhoben Gesamtüberleben, keine stat. signifikanten Unterschiede.
- **Doxorubicin und Epirubicin** (basierend auf 5 RCTs):
Hierzu nur eine Studie mit Gesamtüberleben als Endpunkt (stat. signifikante Verbesserung in Gesamtüberleben wenn 5-FU + Doxorubicin + Mitomycin-C kombiniert gegeben wurde und gegen eine fortlaufende Therapie mit denselben Substanzen (Median survival: 8,7 vs. 7,1 Monate; $p = 0,025$) getestet wurde; Pain response erhoben zwei Studien. Stat.

Evidenzübersicht

	<p>sign. Unterschied zugunsten Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid wenn gegen Hydroxyurea untersucht wurde (26% vs. 13 %; p = 0.048). Keine Studie erhob QoL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-zytotoxische Mittel (basierend auf sieben RCTs): Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich Gesamtüberleben.
<p>Systematischer Review: DeDosso et al. (2008)</p>	<p>Literaturrecherche nach relevanten Studien zu Docetaxeltherapie (Single oder in Kombination mit anderen Substanzen) bei Patienten mit Prostatakarzinom</p> <p>Hauptergebnisse (Docetaxel allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen):</p> <p>Zwei Phase-III-Studien zu Docetaxel identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison (SWOG 9916): <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel (17,5 Monate vs. 15,6 Monate; HR: 0,80; p = 0,01) ○ <u>Median Zeit bis zur Progression</u>: 6,3 Monate (Docetaxel + Estramustin + Prednison) vs. 3,2 Monate (Mitoxantron + Prednison), p < 0,001) ○ <u>PSA response / objective response rate</u>: 50% Docetaxel vs. 27% Mitoxantron / 17% vs. 11% ○ <u>QoL</u>: nicht evaluiert. ○ <u>Nebenwirkungen (Grade 3-4 oder Grade 5)</u>: kardiovaskuläre Nebenwirkungen 15% vs. 6%, Übelkeit und Erbrechen 20% vs. 7%, febrile Neutropenie 5% vs. 2%, metabolische Nebenwirkungen 6% vs. 1% und neurologische Nebenwirkungen 7% vs. 2% traten unter Docetaxel stat. signifikant häufiger auf (p < 0,05). • Docetaxel + Prednison (dreiwöchentlich – "Docetaxel 3w"), Docetaxel + Prednison (wöchentlich – "Docetaxel 1w") vs. Mitoxantron + Prednison (dreiarmige Studie, TAX 327): <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel 3w (median survival: 2,5 Monate (18,9 vs. 16,5); 24% Reduktion des Risikos auf Tod (HR: 0,76; p = 0,0009). Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel 1w. ○ <u>Pain Response</u>: stat. signifikante Schmerzlinderung unter Docetaxel 3w vs. Mitoxantron (35% vs. 22%; p < 0,001) ○ <u>QoL</u>: unter Docetaxel (3w und 1w) wurde eine Verbesserung (keine Signifikanzangabe) hinsichtlich der Lebensqualität identifiziert (Docetaxel 3w 22%, Docetaxel 1w 23% vs. Mitoxantron 13%) ○ <u>Nebenwirkungen (Grad 3-4)</u>: Neutropenie unter Docetaxel 3w stat. signifikant häufiger (32% vs. Mitoxantron 22%) <p>Anmerkungen: Verweis in Review auf zukünftige Therapieformen, wie Docetaxel kombiniert mit anderen zielgerichteten Wirkstoffen und Docetaxel kombiniert mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen. Bisher nur Ergebnisse von laufenden/beendeten Phase-I/II-Studien sowie laufende/geplante Phase-III-Studien.</p>

Evidenzübersicht

Systematischer
Review:
Collins et al.
(2006)

Systematische Literaturrecherche bis April 2005: 7 RCTs eingeschlossen

Hauptergebnisse:

Drei Studien mit Intervention Docetaxel:

- **Docetaxel + Prednison (3w und 1w) vs. Mitoxantron + Prednison** (⇒ TAX 327-Studie von Tannock et al. 2004):
 - Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz).
- **Docetaxel (Intervention A = 3w; Intervention B = 2 x alle 3 Wochen) + Estramustin + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison** (Oudard et al, 2005; Phase II; N= 44/44 vs. 42):
 - Intervention A: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel vs. Mitoxantron (HR: 0,94; KI: 0,29-1,02). Keine Angaben oder stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Pain Response und QoL.
 - Intervention B: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Unterschied (HR: 0,86; KI: 0,68-1,08)
- **Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison** (⇒ SWOG Studie von Petrylak et al., 2004):
 - Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz).

Vier Studien mit Intervention Mitoxantron:

- **Mitoxantron + Prednison + Clodronat vs. Mitoxantron + Prednison + Placebo** (Ernst et al., 2003):
 - Keine stat. signifikanten Unterschiede gefunden (alle Endpunkte).
- **Mitoxantron + Prednison vs. Prednison (2 RCTs: Tannock et al., 1996 (n = 161); Berry et al., 2002 (n = 120))**:
 - Keine stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (nicht primärer Endpunkt in den Studien).
- **Mitoxantron + Hydrocortison vs. Hydrocortison** (Kantoff et al., 1999 (n = 242)):
 - Kein stat. signifikanter Unterschied in Gesamtüberleben (primärer Endpunkt in der Studie)

Die kombinierte Analyse der drei Studien zu Mitoxantron + Corticosteroid vs. Corticosteroid (allein) bestätigt die Einzelergebnisse der Studien und zeigte keinen stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben (HR: 0,99; KI: 0,82-1,20). Andere Endpunkte konnten nicht gepoolt werden, da sie in den drei Studien unterschiedlich gemessen wurden (Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben).

Zwei Studien (Tannock et al., 1996 und Kantoff et al., 1999) haben Lebensqualität und Pain Response gemessen und stat. signifikante Ergebnisse zugunsten von Mitoxantron vs. Corticosteroid (keine Signifikanzangaben) identifiziert.

Anmerkungen:

Hinweise der Autoren auf laufende Studien zu Docetaxel in Kombination mit anderen Substanzen.

Evidenzübersicht

Zweitlinientherapie (zum Teil retrospektive Datenlage)	
Quelle	Docetaxel, Mitoxantron
<p>Systematischer Review: Mathew & DiPaola (2007)</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach "Taxanresistenz" und betreffenden Studien dazu.</p> <p>Zweitlinientherapie Mitoxantron vs. Ixabepilon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie Lin et al., 2006 (Phase II, prospektiv): Männer die mit CRPC und Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Absetzen der Taxan-therapie, wurden zu entweder einer Mitoxantron + Prednison oder Ixabepilon Gruppe randomisiert. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primärer Endpunkt "PSA-Abfall \geq 50% bei mind. 25% der Zweitlinienpatienten"</u>: 20% (Mitoxantron + Prednison) vs. 17% (Ixabepilon) (95% KI: 9-35; medianes Gesamtüberleben 12.5 Monaten vs. 13 Monate; n = 41). <p>Retrospektive Daten: Studie von Beekman et al., 2005 zeigte ähnliche Ergebnisse wie die Studie von Lin et al., die Studie von Rosenberg et al., 2006 zeigte das eine umgekehrte Therapieform (Erstlinientherapie: Ixabepilon, nachfolgend: Taxantherapie) zu einer höheren PSA-Response führte (51%; n = 49)</p>
<p>Systematischer Review: Chowdhury et al (2007)</p>	<p>Docetaxel oder Mitoxantron als Zweitlinientherapie (Vorbehandlung mit Docetaxel):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie Ohlmann & Heidenreich, 2005 (Phase-II-Studie, n = 25): <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten die vorher auf Therapie mit Docetaxel reagiert haben, werden erneut/fortführend mit Docetaxel (wöchentlich) therapiert. Es zeigte sich bei 72% (18/25) der Patienten eine erneute PSA Response mit einer medianen Response-dauer von 5,6 Monaten (Range: 3-10 Monate). <p>Docetaxel als Zweitlinientherapie nach Mitoxantron Progression (keine Erstlinientherapie mit Docetaxel):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Joshua et al., 2005 (prospektiv, Phase-II-Studie; n = 20): <ul style="list-style-type: none"> ○ 45% (9/20) Patienten zeigten eine > 50% PSA-Reduktion (für mind. 1 Monat) mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 5 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten. • Saad et al., 2005 (prospektiv, Phase-II-Studie, n = 30): <ul style="list-style-type: none"> ○ 85% (17/20) Patienten zeigten eine PSA-Reduktion von > 50% und eine Pain Response von 60%.

Evidenzübersicht

Retrospektive Daten:

- **Michels et al., 2005** (retrospektiv, Docetaxel (Erstlinientherapie) und nachfolgend Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n = 35 vs. Mitoxantron (Erstlinientherapie) und nachfolgend Docetaxel (Zweitlinientherapie) n = 33):
 - Keine signifikanten Unterschiede zwischen Mitoxantron und Docetaxel hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben, jedoch ein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der PSA-Reponse zum Nachteil von Mitoxantron vs. Docetaxel als Zweitlinientherapie (15% vs. 44%; p = 0,012). Zweitlinientherapie assoziiert mit einer hohen Anzahl an Nebenwirkungen: 64% Patienten unter Docetaxel und 46% Patienten unter Mitoxantron benötigten Reduktionen in der Dosierung, Verzögerung oder Abbruch der Chemotherapie
- **Oh et al., 2006** (n = 68; Mitoxantron (Erstlinientherapie) dann Taxantherapie (Zweitlinientherapie) n = 33 vs. Patienten Taxantherapie (Erstlinientherapie) dann Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n = 35):
 - Taxanbasierte Therapie zeigte statistisch signifikante Vorteile im PFS sowohl bei Erstlinientherapie, also auch als Zweitlinientherapie (p < 0.05), keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der totalen PFS und hinsichtlich Gesamtüberleben.

Kommentar der Autoren zu anderen Substanzen:

- **Satraplatin + Prednison vs. Prednison** (als Zweitlinientherapie (basierend auf einer Phase-III-Studie):
 - bisher nur vorläufige Ergebnisse vorhanden.
- **Weitere (ältere) Substanzen:**

Ältere Substanzen die zur Erstlinientherapie eingesetzt werden, werden in Review als mögliche Therapieoptionen genannt. Dazu gehören Cyclophosphamide und Vinorelbin.

 - Verweis auf: Vergleichbaren palliativen Nutzen von Vinorelbin gegenüber Mitoxantron (mit oder ohne Hydrocortison) (basierend auf der Studie von Abratt et al., 2004).
- **Chemotherapie kombiniert mit zukünftigen Substanzen** (z.B. Atrasentan, Bevacizumab, Calcitrol, Epothilone):

Phase III Studien hierzu laufen bzw. Phase III Studien sind geplant.

Evidenzübersicht

Leitlinien	
Quelle	Empfehlung
<p>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S3-Leitlinie, Stand: März, 2011</p>	<p>Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich (Empfehlungsgrad B, LoE 1+): <i>"Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden."</i> • Weitere empfohlene Therapieoptionen: wöchentliche Gabe von Docetaxel, Mitoxantron und Estramustin (Empfehlungsgrad 0, LoE 1++)
<p>European Association of Urology (EAU), Stand: 2010</p> <p>Update der systemat. Literaturrecherche auf aktuelle Daten zwischen 2007-2010</p>	<p>Zytotoxische Therapie bei kastrations-resistentem Prostatakarzinom:</p> <p>Erstlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten, die für eine zytotoxische Therapie geeignet sind, wird Docetaxel (75 mg/m² alle 3 Wochen empfohlen (signifikanten Überlebensvorteil, Grade A) • Second-Line Docetaxel sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient auf die vorherige Therapie mit Docetaxel reagiert hat. Ansonsten ist die Behandlung individuell zu bestimmen (Grade B) • Patienten die aufgrund HRPC Knochenmetastasen entwickelt haben, wird entweder Docetaxel oder Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Hydrokortison als mögliche Therapieoptionen empfohlen. Docetaxel wird dabei bevorzugt, aufgrund eines signifikanten Vorteils hinsichtlich Schmerzlinderung und Lebensqualität (Grade A). <p>Zweitlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cabazitaxel sollte anschließend an eine Docetaxel-Therapie, als effektive Second-Line Behandlung in Betracht gezogen werden (Grade A) <i>"According to the positive results of this prospective randomised clinical phase III trial (level of evidence: 1), cabazitaxel should be considered in the management of progressive CRPCA following docetaxel therapy."</i>

Evidenzübersicht

<p>Canadian Urological Association (CUA), Stand: Juni 2010</p>	<p>Erstlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel + Prednison in dreiwöchiger Gabe (LoE 1, Gr A)• Weitere Therapiealternativen ohne lebensverlängernden Effekt: Docetaxel (wöchentlich) und Mitoxantron (LoE 2, Gr B) <p>Zweitlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mitoxantron (LoE 4, Gr D)• Bei Patienten die keine definitive Docetaxel Resistenz gezeigt haben, kann eine erneute Behandlung mit Docetaxel in Betracht gezogen werden (LoE 3, Gr C)• Cabazitaxel <p>Nicht empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Estramustin wird aufgrund eines erhöhten Risiko bei klinisch bedeutsamen Toxizitäten, bei gleichzeitigem Fehlen eines Nachweises hinsichtlich einer Lebensverlängerung oder Palliation, nicht empfohlen (LoE 2, Grade C)
--	---

Evidenzübersicht

Relevante Primärstudien:

1. **Tannock et al. 2004:** Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer. In: N Engl J Med 351 (2004), Nr. 15, S. 1502-12 (siehe Literaturübersicht)
2. **Petrylak DP et al 2004:** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1513-20 (siehe Literaturübersicht)
3. **Berthold et al, 2008,** Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008;26(2):242-5
 - Overall survival (primary end point): statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group compared with the mitoxantrone group (hazard ratio 0.76 (95% CI 0.62 to 0.94, p = 0.009)). At the time of analysis 166/335 (50%) patients receiving 3-weekly docetaxel and 201/337 (60%) of patients receiving mitoxantrone had died. The median survival was 18.9 months (95% CI 17.0 to 21.2) in the 3-weekly docetaxel group compared with 16.5 months (95% CI 14.4 to 18.6) in the mitoxantrone group. There was no statistically significant difference in overall survival between the weekly docetaxel group and the mitoxantrone group, with a hazard ratio for death of 0.91 (95% CI 0.75 to 1.11).
 - Quality of life response was defined as a 16-point improvement in score on the Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) questionnaire, compared with baseline, on two measures at least 3 weeks apart. There was a statistically significant benefit in terms of quality of life response observed for both the 3-weekly docetaxel group (22% [61/278] response; 95% CI 17 to 27%) and the weekly docetaxel group (23% [62/270] response; 95% CI 18 to 28%) compared with the mitoxantrone group (13% [35/267] response; 95% CI 9 to 18%), giving a relative risk of 1.67 (95% CI 1.14 to 2.45, p = 0.009) for the 3-weekly docetaxel group, and 1.75 (95% CI 1.20 to 2.56, p= 0.005) for the weekly docetaxel group. The responses to the FACT-P questionnaire were not mapped to utility values.
 - In TAX327 a statistically significant benefit in terms of PSA response was observed for the 3-weekly docetaxel group (45% [131/291] response; 95% CI 40 to 51%) compared with the mitoxantrone group (32% [96/300] response; 95% CI 26 to 37%), giving a relative risk of 1.41 (95% CI 1.14 to 1.73).

Evidenzübersicht

Detaillierte Recherchestrategie

Cochrane Database of Systematic Reviews am 21.04.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees	2747
#2	(#1), from 2005 to 2011	1094
#3	(prostate NEXT cancer):ti,ab,kw or (prostate NEXT neoplasm):ti,ab,kw or (prostate NEXT tumor):ti,ab,kw or (prostate NEXT tumour):ti,ab,kw	2738
#4	(#1 OR #3)	3592
#5	(#4), from 2005 to 2011	1333

Cochrane Reviews [23]

9 Cochrane Reviews in Datenbank aufgenommen

Cochrane Library am 21.04.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees	2747
#2	(prostate NEXT cancer) or (prostate NEXT neoplasm) or (prostate NEXT tumor) or (prostate NEXT tumour)	2923
#3	(hormone) and (refractory)	387
#4	(#1 OR #2)	3732
#5	(#3 AND #4)	255
#6	(hormone-refractory NEXT prostate NEXT cancer)	193

Evidenzübersicht

#7	(#5 OR #6)	255
#8	(hormone NEXT resistant) or (castration NEXT resistant) or (androgen NEXT independent)	170
#9	(#8 AND #4)	148
#10	(#9 AND NOT #7)	131

Schritt #7: Other Reviews [7] | Clinical Trials [225] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [10] | Economic Evaluations [5] | Cochrane Groups [1]

5 Other Reviews, 9 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

Schritt #10: Other Reviews [0] | Clinical Trials [122] | Methods Studies [2] | Technology Assessments [1] | Economic Evaluations [5] | Cochrane Groups [0]

1 Technology Assessment in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 21.04.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Prostatic Neoplasms"[Mesh]	74411
#2	Search prostate AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR tumour)	81846
#3	Search "hormone refractory"	2316
#4	Search "hormone resistant"	571
#5	Search "castration resistant"	520
#6	Search "androgen independent"	2617
#7	Search (#1) OR #2	95077
#8	Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6	5588

Evidenzübersicht

#9	Search (#7) AND #8	5230
#10	Search (#7) AND #8 Limits: Meta-Analysis	12
#11	Search (#7) AND #8 Limits: Systematic Reviews	92
#12	Search (#10) OR #11	92
#13	Search (#10) OR #11 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	75
#14	Search hormone refractory Limits: Publication Date from 2005 to 2011	3163
#15	Search (#14) AND #7 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	1284
#16	Search (#14) AND #7 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	5
#17	Search (#14) AND #7 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	46
#18	Search (#16) OR #17	46
#19	Search (#13) NOT #18	30

#18: 39 Treffer in Datenbank aufgenommen

#19: 30 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit dem Suchbegriff Prostatakarzinom in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 133 Quellen.

Evidenzübersicht

Literaturverzeichnis:

Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (2): 242-5.

Chowdhury S, Burbridge S, Harper PG. Chemotherapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (12): 2064-70.

Collins R, Trowman R, Norman G, Light K, Birtle A, Fenwick E, Palmer S, Riemsma R. A systematic review of the effectiveness of docetaxel and mitoxantrone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Br J Cancer* 2006; 95 (4): 457-62.

De Dosso S, Berthold DR. Docetaxel in the management of prostate cancer: current standard of care and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (11): 1969-79.

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Stand: März, 2011. AWMF Leitlinien Register Nr 043-022OL.

http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf, Zugriff am 21.04.2011.

Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Matveev V, Mason M, Mottet N, Schmidt H, Wiegel T, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate cancer. Stand: Juni 2010. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010.pdf>, Zugriff am 21.04.2011.

Mathew P, Dipaola R. Taxane refractory prostate cancer. *J Urol* 2007; 178 (3 Pt 2): S36-S41.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE Technology Appraisal Guidance 101: Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. Stand: Juni 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11578/33348/33348.pdf>, Zugriff am 21.04.2011.

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1513-20.

Saad F, Hotte S. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2010; 4 (6): 380-4.

Shelley M, Harrison C, Coles B, Stafforth J, Wilt T, Mason M. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (4): CD005247.pub2.

Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1502-12.

Winqvist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer* 2006; 6: 112.