

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Abirateronacetat (Zytiga®)*

### **Modul 3 A**

*Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	21
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	23
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	43
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	67
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	77
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	86
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	86
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	90
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	92
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	97
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	114
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	118
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	122
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	124
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	127
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	127
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	134
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	134
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	137
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	137
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	138

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	62
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	63
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	87
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	89
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	90
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie [13] .....	92
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) [13] .....	98
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	105
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	109
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	116

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-A: Charakteristika zugelassener Wirkstoffe in der Indikation des fortgeschrittenen mCRPC .....	17
Tabelle 3-B: Ein- und Ausschlusskriterien (Leitlinien) .....	19
Tabelle 3-C: Ein- und Ausschlusskriterien (RCTs) .....	20
Tabelle 3-D: Ein- und Ausschlusskriterien (non-RCTs).....	20
Tabelle 3-E: Empfehlungen der Leitlinien.....	32
Tabelle 3-F: Verfügbare Evidenz zur Zweitlinien-Chemotherapie des mCRPC mit zugelassenen Wirkstoffen .....	33
Tabelle 3-G: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Studien, die drei Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit mCRPC stützen (Reviewer Benefit-Risk Evaluationstabelle) .....	41
Tabelle 3-H: Prävalenzschätzung und -hochrechnung des Prostatakarzinoms für die Gesamtbevölkerung aus unterschiedlichen Datenbanken .....	45
Tabelle 3-I: Altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms der Jahre 2000 – 2006.....	51
Tabelle 3-J: Ermittelte Anzahl Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland, die in 2010 für eine der Prostatakarzinomtherapielinien in Frage kommen. Übersetzung nach [76]. .....	57
Tabelle 3-K: Änderung der Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland über die nächsten 5 Jahre .....	61
Tabelle 3-L: Änderung der Prävalenz des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) und der Mortalität in Deutschland über die nächsten 5 Jahre nach 2010. ....	62
Tabelle 3-M: Ein- und Ausschlusskriterien (Leitlinien) .....	69
Tabelle 3-N: Ein- und Ausschlusskriterien (RCTs) .....	70
Tabelle 3-O: Ein- und Ausschlusskriterien (non-RCTs).....	70
Tabelle 3-P: Ein- und Ausschlusskriterien (RCTs) Volltextbewertung.....	72
Tabelle 3-Q: Ein- und Ausschlusskriterien (non-RCTs).....	73
Tabelle 3-R: Ein- und Ausschlusskriterien (systematische Reviews, Meta-Analysen) .....	73
Tabelle 3-S: Übersicht der Apothekenabgabepreise des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	94
Tabelle 3-T: Auflistung der Einzelkosten pro Therapie.....	117
Tabelle 3-U: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt unter Berücksichtigung der jeweiligen erwarteten Versorgungsanteile in den Kollektiven A und B) .....	122
Tabelle 3-V: Nebenwirkungen aus klinischen Studien .....	132
Tabelle 3-W: Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die einer weiteren zusätzlichen Untersuchung bedürfen .....	135

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Stadienabhängige Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms, adaptiert nach Wolff 2009 [14] .....	27
Abbildung 3-2: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen, Deutschland 1990-2004 mit Projektion bis 2010, ICD-10 C61 [74] .....	46
Abbildung 3-3: Inzidenz verteilt nach Altersgruppen .....	50
Abbildung 3-4: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle sowie altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Europastandard), Deutschland 1980 – 2004, ICD-10 C61 [74].....	52
Abbildung 3-5: Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen der Vorstadien und Behandlungen für das Jahr 2009. ....	59
Abbildung 3-6: Verlauf der alterstandardisierten Erkrankungsraten (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität) für Prostatakrebs 1970 bis 2001 (Europastandard) [84] .....	60
Abbildung 3-7: Prostatakarzinombedingte Todesfälle pro Jahr von 1990 bis 2009 [85] .....	61

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	Abirateronacetat
ACTH	Adenokortikotropes Hormon
ADT	Androgendeprivationstherapie
AERS	Adverse Events Reporting System
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
ALK-P	Alkalin- Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat- Aminotransferase
AUC <sub>24</sub>	Area under the curve at 24 hours
BKK	Betriebskrankenkasse
bzw.	beziehungsweise
ca.	Circa
C <sub>max</sub>	Peak serum concentration of a therapeutic drug
COU-AA-301	Cougar-Abirateronacetat 301
CRPC	Castration-Resistent Prostate Cancer
CSR	Clinical Study Report
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
CYP2D6	Cytochrom P 450 2D6
CYP17	Cytochrom P 450 17 (17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase)
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DR	Decision Resources
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBGM	Empirical Bayes Geometric Mean
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EF	Ejection Fraction
EMA	European Medicines Agency

EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
Gamma GT (GGT)	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLOBOCAN	Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008, International Agency for Research on Cancer
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	Good Manufacturing Practices
GMS	Global Medical Safety
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT (ALT)	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase)
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Classification of Diseases
IQUO	Interessenverband zur Qualitätssicherung der Arbeit niedergelassener Uro-Onkologen in Deutschland e.V.
i.S.	im Serum
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
KK	Krankenkasse
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDH	Laktadehydrogenase
LHRH	Lutein-Hormon-Releasing-Hormon
MAH	Marketing Authorisation Holder
mCRPC	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
ml	milliliter
mg	milligramm
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service

NYHA	New York Heart Association
OS	Overall Survival / Gesamtüberleben
PCWG	Prostate Cancer Working Group
PRR	Proportional Reporting Ratio
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSURs	Periodic Safety Update Reports
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert-Koch-Institut
SCEPTRE	Johnson & Johnson Safety Database
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SRE	Skeletal Related Events
SRS	Spontaneous Reporting System
St	Stück
UN	United Nations
US	United States
WiDO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen
WHO	World Health Organisation
UICC	Union for International Cancer Control

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss 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.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

◀◀ Für das Anwendungsgebiet „zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist“ (Fachinformation ZYTIGA<sup>®</sup>) wurde nach Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern 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 ("Re-Therapie").

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 in Frage 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. >>

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

<< Zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für den Wirkstoff Abirateronacetat haben zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattgefunden. Die Janssen-Cilag GmbH (im Folgenden Janssen-Cilag) hat am 13.05.2011 erstmals eine Beratung nach §8 AM-NutzenV bezüglich Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu dem neuen Wirkstoff Abirateronacetat beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefordert. Das Beratungsgespräch (Beratung 2011-B-015) fand am 06.07.2011 statt. Die finale Niederschrift ist am 4. August 2011 Janssen-Cilag zugeschickt worden und ist im Modul 5 diesem Dossier beigefügt [1]. Die Beratungsanfrage vom 13.05.2011 wurde auf Basis der zu diesem Zeitpunkt für Abirateronacetat angenommenen Indikation „zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei erwachsenen Patienten nach vorangegangener taxanhaltiger Chemotherapie“ gestellt.

Da die am 13.05.2011 angenommene Indikation nicht mit der vom CHMP der EMA am 21.07.2011 bestätigten Indikation übereinstimmte, wurde am 28.07.2011 erneut eine Beratungsanfrage an den Gemeinsamen Bundesausschuss gestellt, mit der Bitte um Beratung zur Vergleichstherapie in der Indikation „zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist“. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Beratungsgespräch am 20.09.2011 (Beratung 2011-B-024) [2] die unter 3.1.1 beschriebene zweckmäßige Vergleichstherapie genannt und Janssen-Cilag nochmals schriftlich bestätigt (Email vom 20.09.2011). Ein Protokoll zu diesem Beratungsgespräch lag bei Fertigstellung des Dossiers (Stand 30.09.2011) nicht vor. >>

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

<<Die am 05.09.2011 zugelassene Indikation für Abirateronacetat lautet: „Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist [3].

Auf Basis dieser Indikation hat Janssen-Cilag am 28. Juli 2011 eine Beratungsanfrage beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gestellt. Basis für diese Beratungsanfrage war eine von Janssen-Cilag den Kriterien des G-BA (5. Kapitel der Verfahrensordnung, §6 (3)) folgende Position zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beratungsanfrage im Modul 5 beigelegt [4]).

Dabei wurde herausgestellt, dass

- **Kriterium 1** (im Anwendungsgebiet des zu prüfenden Arzneimittels zugelassene Therapien) von den Wirkstoffen Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin und Cabazitaxel erfüllt wird (vgl. Übersicht in Tabelle 3-A). Wirkstoffe, die keine explizite Zulassung für das mCRPC haben oder rein palliative Therapieoptionen darstellen, die z.B. zur Schmerzminderung eingesetzt werden, wurden nicht näher in Bezug auf Wirksamkeit untersucht. Dies gilt auch für die Wirkstoffe Prednison, Prednisolon und Dexamethason, welche zur Symptomlinderung, z.B. Inappetenz, Anorexie und allgemeine Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden [5,6].
- **Kriterium 2** (nicht medikamentöse Behandlung) **ausgeschlossen wurde** (vergleiche [4]).
- **Kriterium 3** (patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt) keine Anwendung findet, da bis zum Einreichungszeitpunkt des vorliegenden Dossiers keine Nutzenbewertungen des GBA stattgefunden hatten.
- sich auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (**Kriterium 4**) kein klarer Standard bei der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist,

identifizieren lässt. In der vorangehenden Situation der Erstlinientherapie bei chemotherapienaiven Patienten ist Docetaxel eindeutiger Standard. Ist der Patient allerdings während oder noch Docetaxel progredient, so zeigt die verfügbare Evidenz keinen Überlebensvorteil für Mitoxantron und Estramustin. Für eine erneute Docetaxel-Behandlung existiert niederrangige Evidenz, allerdings nur für Patienten, die in der Ersttherapie eindeutig auf Docetaxel angesprochen haben und bei denen keine Anzeichen von Resistenzen vorhanden sind.

Janssen-Cilag stellte in der Position zum Beratungsantrag (28.07.2011) dar, dass basierend auf den zur Zeit verfügbaren Therapieoptionen und der hierfür vorliegenden Evidenz 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 kann, der den Tatbestand der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat diese Position in seiner Antwort auf die Beratungsanfrage von Janssen-Cilag teilweise bestätigt. Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommt, ist die palliative Behandlung mit Prednison, Prednisolon oder Dexamethason zweckmäßige Vergleichstherapie (ggf. in Kombination mit „Best Supportive Care“). Der G-BA scheint also die Sichtweise von Janssen-Cilag zu unterstützen, dass es für diese Patienten keine lebensverlängernden Therapieoptionen mehr gibt, so dass eine Behandlungslücke vorliegt. Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie in Frage kommen ("Re-Therapie") ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Ansicht des Gemeinsamen Bundesausschusses hingegen Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

In dieser Interpretation ist es entscheidend herauszuarbeiten, nach welchen Kriterien welche Patienten in welches Patientenkollektiv einzuordnen sind. In der Beratungsanfrage hatte Janssen-Cilag drei Patientenkollektive für erwachsene Männer mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Therapie progredient ist, gesehen.

Patientenkollektiv 1: Patienten, die unter der Docetaxel-Therapie angesprochen haben und nach Beendigung der Therapie ein progressionsfreies Überleben  $\geq 3$  Monate aufweisen (Docetaxel-Responder). Bei diesen Patienten kann von einer weiterhin bestehenden Wirksamkeit einer erneuten Therapie mit Docetaxel ausgegangen werden, wenngleich die Evidenz für ein solches Vorgehen gering ist [7]. Diesen Patienten kann nun als alternative Behandlungsmöglichkeit Abirateronacetat angeboten werden.

Patientenkollektiv 2: Patienten, welche aufgrund des Auftretens von Unverträglichkeiten eine Behandlung mit Docetaxel nicht fortführen konnten und im weiteren Verlauf einen Progress der Erkrankung erleiden. Bei diesen Patienten ist eine Fortführung einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie in der Regel nicht vertretbar.

Patientenkollektiv 3: Patienten, die während oder kurz nach Beendigung (<3 Monate) einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie einen Progress der Erkrankung erleben. Bei diesen Patienten ist von einer weitgehenden Resistenz gegenüber Docetaxel auszugehen, die eine weitere Therapie mit Docetaxel wenig sinnvoll erscheinen lässt [8].

Es war bereits in der Beratungsanfrage darauf hingewiesen worden, dass zwischen Patientenkollektiv 2 und den weiteren Kollektiven Überlappungen auftreten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss geht von zwei relevanten Kollektiven aus:

- Patienten, die nach Progredienz während oder nach einer Docetaxel-haltigen Therapie nicht mehr für eine solche Therapie in Frage kommen (**Patientenkollektiv A**).
- Patienten, die nach Progredienz während oder nach einer Docetaxel-haltigen Therapie erneut für eine Docetaxel-Therapie in Frage kommen (**Patientenkollektiv B**).

Es ist offensichtlich, dass Patientenkollektiv 2 dem Patientenkollektiv A des Gemeinsamen Bundesausschuss zuzuordnen ist. Diese Patienten weisen Unverträglichkeiten wie Fatigue, Nagel- oder Muskuloskelettale Veränderungen, Neuropathien oder aber Infektkomplikationen [9] auf; sie sollten nicht mehr mit Docetaxel behandelt werden.

Patientenkollektiv 1 enthält Patienten, die auf eine erste oder mehrere Docetaxel-Therapien angesprochen haben und erst deutlich nach Beendigung der Docetaxel-Medikation einen Progress erlitten haben. Diese Patienten sind grundsätzlich dem Patientenkollektiv B zuzuordnen; es ist anzunehmen, dass diese Patienten noch positiv auf Docetaxel ansprechen können und damit einer Re-Therapie zugänglich sind (auch wenn die Evidenzbasis für diese Option äußerst gering ist und die Wirkung auf Überlebensverlängerung nicht gezeigt werden kann) (siehe Abschnitt 3.2.2 und Modul 4). Allerdings sind im Patientenkollektiv 1 auch Patienten enthalten, die von einer oder mehreren Docetaxel-Vortherapien profitiert haben, die allerdings aufgrund von kumulierten Toxizitäten wie z.B. nicht mehr vollständig regeneriertes Blutbild oder aber zurückliegende schwere Infektkomplikationen unter Neutropenie nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage kommen. Diese Patienten sind dem Patientenkollektiv A zuzuordnen und sollten nicht mehr mit Docetaxel therapiert werden.

Um die Frage zu beantworten, ob Patienten aus dem Kollektiv 3 nochmals für eine Docetaxel-Therapie in Frage kommen, muss geklärt werden, was genau unter Progress zu verstehen ist und welchen Rückschluss ein Progress (zu welchem Zeitpunkt) auf einen nochmaligen potentiellen Nutzen aus einer Docetaxel-Therapie bzw. die Aussage, ob eine Resistenz vorliegt, zulässt.

Ein Krankheitsprogress bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist gemäß den von der Prostate-Cancer-Working Group (PCWG) vorgeschlagenen Kriterien wie folgt zu definieren [10]:

- Anstieg des Tumormarkers Prostataspezifisches Antigen (PSA), mindestens an zwei aufeinanderfolgenden Messpunkten in einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche.
- Eine Zunahme der Metastasen: bei Knochenmetastasen Nachweis mindestens 2 neuer Läsionen in der Knochenszintigraphie, bei viszeralen oder Lymphknotenmetastasen Nachweis neuer Läsionen oder aber Größenprogress vorbekannter Läsionen um mindestens 20% in der Bildgebung [10,11].

Ein Krankheitsprogress kann dabei alleine aufgrund des PSA-Anstiegs, allein aufgrund eines Progresses in der Bildgebung vorliegen, oder aber aufgrund eines PSA-Anstiegs und eines Progresses gemeinsam in der Bildgebung vorliegen. Die Bewertung des Therapieansprechens / eines erneuten Krankheitsprogresses sollte dabei nach Empfehlungen der PCWG nach Beginn einer neuen Behandlung frühestens zu Woche 12 der neuen Behandlung erfolgen, da unter einer antineoplastischen Therapie des mCRPC initiale scheinbare Verschlechterungen der Surrogate PSA und Bildgebung, aber auch temporäre Verschlechterungen der klinischen Situation beschrieben sind [10].

Eine Resistenz gegenüber Docetaxel ist anzunehmen, wenn es unter Therapie mit Docetaxel nicht zu einem Ansprechen kommt (primäre Resistenz), oder es aber unter der Behandlung nach anfänglichem Ansprechen auf eine Therapie zu einem erneuten Progress noch unter oder aber kurz nach Beendigung der Behandlung mit Docetaxel kommt (erworbene Resistenz) [12].

Eindeutig ist dabei die Situation, wenn kein Ansprechen unter der Behandlung vorliegt oder der Progress unter der Behandlung (aber bei initialem Ansprechen frühestens zu Woche 12 der Behandlung) auftritt. Dann ist eindeutig von einer primären oder erworbenen Resistenz Docetaxel gegenüber auszugehen [12].

Tritt der Progress bei initialem Ansprechen an die Therapie erst nach Beendigung der Therapie auf, so ist entscheidend, zu welchem Zeitpunkt nach Beendigung der Therapie der Progress erfolgt. Es ist zu unterscheiden, ob der Progress auf den natürlichen Fortschritt der Erkrankung zurückzuführen ist oder auf die fehlende Wirkung des Zytostatikums. Wenngleich sich keine eindeutige Definition in der Literatur findet [12] so lässt sich auf Basis der zugrundeliegenden Tumorbiologie das Zeitfenster definieren, bis zu dem von einer Docetaxel-Resistenz ausgegangen werden sollte. Die Untersuchungen von Eymard et al. konnten zeigen, dass der medizinische Nutzen einer Docetaxel-Re-Therapie bei Patienten mit einem erneuten Progress ihrer Erkrankung > 3 Monate nach Abschluss der Docetaxel-Therapie wesentlich und signifikant größer ist im Vergleich zu einer Docetaxel-Re-Therapie innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung einer Docetaxel-Therapie [13]. Diese Einteilung, nach der Patienten, die nach Beendigung einer Docetaxeltherapie ein progressionsfreies Überleben von  $\geq 3$  Monaten aufweisen, für eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel in Betracht kommen, kann als konservativ angesehen werden. In den Studien zur Evaluation einer Re- oder Intervalltherapie mit Docetaxel werden Intervalle von 3 und 6 Monaten zwischen einer ersten und zweiten Behandlung mit Docetaxel genannt, gerechnet als Zeit zwischen der

letzten Gabe im Rahmen der ersten Behandlung und der ersten Gabe im Rahmen der zweiten Behandlung [8,13-16].

Damit ist klar, dass Patientenkollektiv 3 (Patienten, die während oder bis zu 3 Monate nach der Docetaxel-haltigen Therapie, wobei diese mindestens 12 Wochen dauern sollte, einen Progress erleiden) sich aus Patienten mit primären oder erworbenen Resistenzen zusammensetzt. Dieses Patientenkollektiv eignet sich nicht für eine erneute Docetaxel-Therapie.

Also lässt sich zusammenfassen:

- Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage): Patienten, die unter Vortherapie eine Unverträglichkeit gegen Docetaxel gezeigt haben, Patienten, die unter einer Vortherapie gar nicht auf Docetaxel angesprochen haben (primäre Resistenz) und einen Progress erlitten haben, Patienten, die auf Docetaxel angesprochen haben, aber im späteren Verlauf während der Therapie (aber frühestens zu Woche 12 der Therapie) oder bis spätestens 3 Monate nach Beendigung der Docetaxel-Therapie einen Progress erlitten haben (erworbene Resistenz) und Patienten, die auf Docetaxel angesprochen haben, einen Progress erst 3 Monate oder später nach dieser Therapie erlitten haben, die aber aufgrund kumulativer Toxizitäten nicht mehr für Docetaxel in Frage kommen. Für dieses Patientenkollektiv existiert eine Behandlungslücke. Vergleichstherapie ist eine palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“.
- Patientenkollektiv B: Patienten, die auf eine Docetaxel-Therapie angesprochen haben und einen Progress erst 3 Monate oder später nach Beendigung der Docetaxel-Therapie erlitten haben und bei denen nicht von kumulativen Toxizitäten ausgegangen werden kann. Diese Patienten eignen sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie. Vergleichstherapie ist in diesem Fall die Docetaxel-Re-Therapie („Rechallenge“).

Die Ausführungen in Modul 4 werden daher den Zusatznutzen in diesen beiden Patientenkollektiven nachweisen, im Vergleich zu jeweils anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

In Kollektiv A (kommen nicht mehr in Frage für Docetaxel-Re-Therapie) liegt eine Behandlungslücke vor; es wird verglichen mit palliativer Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ (z.B. adäquate Schmerztherapie). Die aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinien (Stand 2009) empfehlen Steroide (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung, die sich gegen eine zytotoxische Therapie entschieden haben [17]. 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. Eine Wirkung auf

Überlebensverlängerung ist nicht belegt [5,6]. Ebenso wenig sind Unterschiede zwischen diesen Therapieoptionen belegt.

**Daher wird im Folgenden auf Prednison als Repräsentant der palliativen Behandlung in der Behandlungslücke zurückgegriffen** (ggf. kombiniert mit „Best Supportive Care“).

In Kollektiv B (Docetaxel-Re-Therapie könnte trotz schwieriger Evidenzlage noch wirken) wird Docetaxel-Re-Therapie als Vergleichstherapie herangezogen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-A: Charakteristika zugelassener Wirkstoffe in der Indikation des fortgeschrittenen mCRPC

	<b>Wirkstoff</b>			
	<b>Docetaxel</b>	<b>Mitoxantron</b>	<b>Estramustin</b>	<b>Cabazitaxel</b>
Zulassung	mCRPC	mCRPC	mCRPC	Explizit für Zweitlinienchemotherapie in mCRPC
Anwendung  Auszug aus Roter Liste bzw. EMA	z.B <b>Taxotere</b> ® „Prostata-Ca: In Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom.“ [18]	z.B <b>Onkotrone</b> ® „fortgeschritt. u. hormonresist. Prostata-Karzinom in Komb. mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschl. Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Pat., die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist.“ [19]	z.B <b>Estracyt</b> ® „Palliative Behandlung des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms.“ [20]	<b>Jevtana</b> ® ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind [21]
Unerwünschte Ereignisse	Neutropenie Müdigkeit Alopezie Übelkeit Diarrhö	Neutropenie Müdigkeit Alopezie Übelkeit Diarrhö	Thromboembolien Ödeme Übelkeit Diarrhö	Neutropenie Diarrhö Müdigkeit Übelkeit Asthenie
Nutzen bei Zweitlinientherapie	Nicht gesichert: Kein Nachweis einer lebensverlängernden Wirkung in der Zweitlinientherapie.	Nicht gesichert: Kein Nachweis einer lebensverlängernden Wirkung in der Zweitlinientherapie.	Nicht gesichert: Kein Nachweis einer lebensverlängernden Wirkung in der Zweitlinientherapie.	Gesichert: Signifikante Lebensverlängerung im Vergleich zu Mitoxantron
Behandlungsstandard	Nein	Nein	Nein	Zulassung 17.03.2011

&gt;&gt;

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

◀◀ Janssen-Cilag hat zwei Beratungsanfragen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Abirateronacetat beim G-BA eingereicht. Die Beratungsanfragen und ihre Anhänge bilden einen Teil der Informationsbeschaffung von Abschnitt 3.1 und sind Modul 5 beigelegt. Für die Beratungsanfragen wurde zwischen dem 01.04.2011 und 19.04.2011 eine systematische Literaturrecherche nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin in den Literaturdatenbanken des DIMDI durchgeführt. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht und die identifizierten Quellen qualitativ beurteilt. Am 15. Juli 2011 wurde diese Literaturrecherche aktualisiert. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion der Literaturrecherche ist der ersten Beratungsunterlage vom 13.05.2011 zu entnehmen [22], eine zusammenfassende Darstellung wird in der 2. Beratungsunterlage vom 28.07.2011 gegeben [4].

Für die o.g. systematische Recherche wurden auf der Datenbankplattform DIMDI folgende Datenbanken durchsucht: für Behandlungsleitlinien MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Derwent Drug File und SciSearch; für RCT, Beobachtungsstudien und weitere klinische Studien MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Cochrane Library mit Cochrane Central Register of Controlled Trials und NHS Economic Evaluation Database sowie Derwent Drug File und SciSearch; für systematische Reviews oder Meta-Analysen oder HTAs MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Cochrane Library mit Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database; sowie Derwent Drug File, DAHTA und SciSearch. Die bibliografische Recherche umfasste RCTs, non-RCTs, Systematische Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessments und Leitlinien. Bei der Suche wurde eine Spracheinschränkung auf Englisch und Deutsch vorgenommen. In Bezug auf das Publikationsdatum wurde die Suche für Behandlungsleitlinien, RCTs, Beobachtungsstudien und weitere Interventionsstudien (non-RCTs) auf den Zeitraum 2006-2011 limitiert, die Suche für Systematische Reviews, Meta-Analysen und Health Technology Assessments auf den Zeitraum 2010-2011. Jede Datenbank wurde einzeln mit einer individuell angepassten, sensitiven Suchstrategie unter Verwendung validierter Filter (soweit verfügbar) durchsucht. Die vollständigen Suchstrategien sind im Anhang A der Beratungsunterlage vom 28. Juli 2011 dokumentiert, die Modul 5 beigelegt sind.

Die Resultate aus den Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening anhand der unten angeführten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin geprüft. Die Selektion wurde generell bei allen Schritten jeweils von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Publikationen, die abschließend als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Die Selektion der Publikationen folgte vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien, angepasst an den jeweiligen Studientyp.

Bei der Auswahl relevanter Quellen wurden folgende Haupt-Selektionskriterien angewandt: damit eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen werden kann, muss das Medikament eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben, Medikamente ohne entsprechende Zulassung wurden ausgeschlossen. Artikel mit Fokus auf First-Line Chemotherapie oder chemotherapie-naive Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen. Lokal fokussierte und organspezifische Therapien (z.B. Brachytherapie, Radiotherapie, Radionuklide) wurden aus der Suche ausgeschlossen, da in der Indikation mCPRC vorwiegend medikamentöse Therapien zum Einsatz kommen [17].

Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-B, Tabelle 3-C, Tabelle 3-D) aufgeführt:

Tabelle 3-B: Ein- und Ausschlusskriterien (Leitlinien)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Behandlung von mCRPC
E2	Zweitlinientherapie
E3	Konsensus
E4	Leitlinien
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Fokus auf Erstlinientherapie
A2	Screening, Früherkennung oder Prävention
A3	Fokus auf PSA
A4	Diagnostik
A5	Benignes Prostatasyndrom
A6	Biopsieentnahme / -präparation
A7	Radiotherapie
A8	Brachytherapie
A9	Prostatektomie
A10	Histologische oder makroskopische Bewertung
A11	Leitlinienentwicklung
A12	Einstufung nach Gleason
A13	Hormonspiegel
A14	MRI
A15	kein mCRPC
A16	Evaluation einer Leitlinie
A17	Publikation zu einer Leitlinie oder einem Review
A18	Bericht über Konsensus-Konferenz
A19	Konferenzabstrakt, Brief, Meinung
A20	Frühere Publikation oder ältere Version
A21	Keine Leitlinie
A22	Chirurgie

Tabelle 3-C: Ein- und Ausschlusskriterien (RCTs)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Behandlung des mCRPC
E2	Zweitlinientherapie
E3	RCT
E4	Volltext
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Fokus auf Erstlinientherapie
A2	Phase 1 (Publikation vor 2009)
A3	Phase 2 (Publikation vor 2010)
A4	Chemotherapie-naive
A5	Nachweislich metastasenfrei
A6	Radiotherapie
A7	Brachytherapie
A8	Konferenzabstrakt, Brief, Meinung
A9	Immunotherapie
A10	Vor 2006 veröffentlicht
A11	Kein RCT
A12	Fokus liegt nicht im Interesse (prognostischer Faktoren, Prädiktoren)
A13	Systematischer Review
A14	kein mCRPC

Tabelle 3-D: Ein- und Ausschlusskriterien (non-RCTs)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Behandlung des mCRPC
E2	Zweitlinientherapie
E3	Kein RCT
E4	Volltext
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	RCT
A2	Fokus liegt nicht im Interesse (Untersuchung bezüglich prognostischer Faktoren, Prädiktoren, Biomarker)
A3	Fokus auf Erstlinientherapie
A4	Medikament
A5	Immunotherapie
A6	Konferenzabstrakt, Brief, Meinung
A7	Fokus auf PSA
A8	kein mCRPC
A9	Phase I oder II
A10	Radiotherapie
A11	Duplikate
A12	Studiendesign
A12	Asiatische Studienpopulation

Für die Auswertung der RCTs, non RCTs und Beobachtungsstudien extrahierten in einem ersten Schritt extrahierten zwei Reviewer unabhängig voneinander systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen. In einem zweiten Schritt erfolgte ein Abgleich der Extraktion und Bewertung.

Das Protokoll der Beratung 2011-B-015 und die Email vom 20.9.2011 zur Beratung 2011-B-024 wurden ebenfalls als Quellen herangezogen und Modul 5 beigelegt.

Ergänzend wurden Fachinformationen zu Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin und Cabazitaxel herangezogen sowie Fachpublikationen zur Charakterisierung der Patientenkollektive, des Krankheitsbildes und –progress. Diese wurden durch orientierende Recherchen und Internetsuchen identifiziert. >>

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 gegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*



1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-015, Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms Gespräch vom 06.07.2011. 04.08.2011. 1-7.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2011-B-024 20.09.2011.
3. Janssen-Cilag. Fachinformation ZYTIGA® 250mg Tabletten [Online]. FachinfoService der Roten Liste. 9.2011 [Zugriff am 19.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/FachInfo/data/fi/pdf/01/32/013267.pdf>.
4. Janssen-Cilag GmbH. Beratungsunterlage Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Abirateronacetat bei der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. 28.07.2011. 1-20.
5. ratiopharm GmbH. Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten [Online]. FachinfoService der Roten Liste. 7.2008 [Zugriff am 20.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1053474256>.

6. ratiopharm GmbH. Prednisolon-ratiopharm® 5 mg/-50 mg Tabletten [Online]. FachinfoService der Roten Liste. 8.2010 [Zugriff am 20.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1053474278>.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment (Full Guideline) [Online]. 1.2.2008 [Zugriff am 27.7.2011]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58FullGuideline.pdf>.
8. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di PM, Escudier B, Bossi A, Chauchereau A, Fizazi K. 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. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 2010;46(10):1770-2.
9. Tannock IF, de WR, 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.
10. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008;26(7):1148-59.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228-47.
12. Mathew P, Thall PF, Johnson MM, Oh WK, Meluch AA, Morris MJ, Troncoso P, Bucana CD, Fidler IJ, Logothetis CJ. Preliminary results of a randomized placebo-controlled, double-blind trial of weekly docetaxel combined with imatinib in men with metastatic androgen-independent prostate cancer (AIPC) and bone metastases (BM). JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2006;24(N18,S,P1):232S.
13. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, Priou F, Krakowski I, Zannetti A, Thill L, Beuzeboc P. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. BJU international 2010;106(7):974-8.
14. 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. Oncology reports 2008;20(4):891-6.
15. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. British journal of cancer 2003;89(6):968-70.

16. Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R, Perdona S, Riccardi N, Scaglorini S, Scognamiglio F, Masala D, Ferro M, Palmieri G, Aieta M, Marinelli A, Altieri V, De PS, Carteni G. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(2):234-9.
17. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Wiegel T, Wolff J, Wöhrmann B. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), 01.10.2009.
18. Sanofi-Aventis. Fachinformation Taxotere 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Online]. FachinfoService der Roten Liste. 1.7.2010 [Zugriff am 19.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
19. Baxter. Fachinformation Onkotrone [Online]. FachinfoService der Roten Liste. 1.8.2010 [Zugriff am 19.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
20. Pfizer. Fachinformation Estracyt /Estracyt 300 mg [Online]. FachinfoService der Roten Liste. 1.8.2011 [Zugriff am 19.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
21. Sanofi-Aventis. Fachinformation Jevtana 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Rote Liste: 01.04.2011. Cited 2011 Aug 19. 1-8.
22. Janssen-Cilag GmbH. Beratungsunterlage Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Abirateronacetat bei der Behandlung des metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) nach vorangegangener taxanhaltiger Chemotherapie. 13.05.2011. 1-16.



## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

<<Das Prostatakarzinom ist ein androgenabhängig wachsender Tumor, der vom Drüsengewebe der Vorsteherdrüse (Prostata, ICD-10GM 61) ausgeht. In Deutschland stellt das Prostatakarzinom mit jährlich ca. 60.000 bis 70.000 Neuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes dar [1,2]. Bei den Todesursachen von Männern durch Krebs

steht es nach Lunge (ICD 162) und Darmkrebs (ICD 153/154) an dritter Stelle [3]. Das Prostatakarzinom ist typischerweise eine Erkrankung des Alters und tritt vor allem bei über 60-jährigen Männern auf.

Das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken wird durch ethnische Zugehörigkeit, Lebensstil und erbliche Vorbelastung beeinflusst [4,5]. Während die Prognose des Prostatakarzinoms in der Frühphase gut ist, ist die Überlebensrate beim fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadium schlecht [6]. Das Prostatakarzinom schreitet in der Regel nur langsam voran und eine Früherkennung, verbunden mit einer rechtzeitigen Intervention, erhöht die Überlebensrate [7-9]. Dagegen kann, bei nicht rechtzeitiger Diagnose, das Prostatakarzinom progressiv über mehrere Jahre bis zum metastasierten Stadium fortschreiten [10].

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom (UICC-Klassifikation: T1-2 N0 M0) kann über Jahre unbemerkt bestehen und zeigt meistens einen langsamen Krankheitsverlauf verbunden mit einer hohen Überlebenswahrscheinlichkeit von 100% über 5 Jahre bzw. 90% über 10 Jahre [7,8,11-13]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es sich weiter ausdehnen und sich zum lokal fortgeschrittenen Stadium (T3-4 N0 M0) mit symptomatischer Manifestation entwickeln.

Im Stadium des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (N1-3) liegt ein Befall der Lymphknoten vor und beim metastasierenden Prostatakarzinom (M1) werden aufgrund von Fernmetastasen weitere Organe betroffen [13].

Patienten mit symptomatischem metastasierten Prostatakarzinom wird zunächst eine Hormontherapie in Form einer Androgendeprivation angeboten [13]. Die Androgendeprivationstherapie bedeutet für den Mann eine Kastration, das heisst der Hoden als Ort der Androgenbiosynthese wird entweder operativ entfernt oder aber es wird durch eine medikamentöse Therapie in Form von LHRH-Analoga oder –Antagonisten eine Unterbindung der Androgenbiosynthese erreicht. Das Prostatakarzinom spricht anfänglich noch auf einen Androgenentzug an, verliert mit der Zeit jedoch diese Eigenschaft und die Patienten entwickeln ein hormonrefraktäres Stadium [14], das auch als kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) bezeichnet wird.

Das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC)

Von einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (früher auch als hormonrefraktäres oder hormonresistentes Prostatakarzinom bezeichnet) spricht man, wenn innerhalb kurzer Zeit, trotz Serumtestosteronspiegeln auf Kastrationsniveau, ein dreimaliger Anstieg des PSA-Wertes festgestellt wurde [14,15]. Mit der klinischen Entwicklung von Abirateronacetat hat der Begriff der Hormonresistenz dabei eine Umwandlung erfahren hin zu Kastrationsresistenz. Die klassische Androgendeprivationstherapie erreicht über die Blockierung des LHRH-Signalweges eine Hemmung der Testosteronproduktion im Hoden. Es liegt die Kastration vor, im Serum korreliert dies mit Testosteronwerten < 50 ng/dL. Kommt es in dieser Situation zu einem erneuten Progress der Erkrankung, kann mit

Abirateronacetat durch eine tiefere Hemmung der Testosteronproduktion auch in den Nebennieren und den Tumorzellen selbst ein erneutes Therapieansprechen erreicht werden, so dass in diesem Stadium nicht von einer Hormonresistenz sondern besser von einer Kastrationsresistenz gesprochen werden sollte. Unter Abirateronacetat (Zytiga<sup>®</sup>) kommt es zu einem Abfall des Serum-Testosterons auf nicht messbare Werte (<1 ng/dL)[16]. Mit Abirateronacetat steht ein neues Medikament für Patienten im Krankheitsstadium des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit Progress unter oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie zur Verfügung.

Der Therapieerfolg einer Behandlung bei Männern mit Prostatakarzinom wird anhand von klinischem Befund, Bildgebung und laborchemischen Parametern, insbesondere auch der Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigen (PSA) beurteilt. Die Bedeutung der verschiedenen Modalitäten ist dabei abhängig vom Stadium der Erkrankung und entsprechender Therapieziele. Dem PSA-Wert kommt bei der Beurteilung des Therapieerfolges eine zentrale Bedeutung zu, da dieser als wesentlicher Indikator für die Krankheitsprogression bei Patienten mit bestehendem Prostatakrebs gilt [17]. Während sich in frühen Krankheitsstadien die Bestimmung des PSA-Wertes gut eignet um ein Rezidiv rechtzeitig zu erkennen, meist bevor der Patient klinische Beschwerden aufweist oder es aber bildgebende oder laborchemische Veränderungen gibt, ist die Bedeutung des PSA-Wertes in späteren Krankheitsstadien weniger prominent, auch wenn sich in der Mehrzahl der Patienten weiterhin eine gute Korrelation von Tumorlast und PSA-Wert zeigt [18].

Die Belastung des Patienten aufgrund des Prostatakarzinoms steigt mit dem Fortschreiten der Erkrankung [13]. Während das lokalisierte Krankheitsstadium über Jahre ohne Symptome bestehen kann (es wurde berichtet, dass die Vorlaufzeit durch das PSA-Screening um 4 bis 8 Jahre verkürzt wird [19]), ist das metastasierende Stadium zum Teil mit erheblichen klinischen Symptomen wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Schmerzen der unteren Extremitäten, Ödeme durch Obstruktion des venösen und lymphatischen Flusses aufgrund von Lymphknotenmetastasen, skelettalen Ereignissen, Angstzuständen und Depression verbunden [13].

Die bedeutendste Komorbidität des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms sind Knochenmetastasen, welche initial am axialen und später im appendikulären Skelett auftreten [14,20]. Sie treten mit einer Häufigkeit von über 80% bei den Patienten auf und verursachen Schmerzen, Frakturen, Rückenmarkskompressionen, Anämien, Leukopenien und Thrombozytopenien [14,21]. Aus diesen Läsionen können wiederum Schmerzen, Lähmungen, eingeschränkte Beweglichkeit, Erschöpfung und Blutungen resultieren [14]. Die Auswirkungen auf das Skelett werden als skelettale Ereignisse erfasst und gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten [14]. Neben den Knochenmetastasen kommt es bei ungefähr 30% der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zu Weichteiltumoren [21]. Die Tumorpheriferation ist nach neueren Erkenntnissen auch in dem Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms weiterhin maßgeblich abhängig von Androgenen und der daraus folgenden Aktivierung des Androgenrezeptors [22].

Skelettale Ereignisse und Knochenmetastasen können zu Frakturen, Rückenmarkskompressionen sowie Hyperkalzämie durch den tumorbedingt erhöhten Knochenumsatz führen und damit eine chirurgische Weiterbehandlung oder Strahlentherapie erforderlich machen [13,14]. Daneben können je nach Intervention zusätzliche Komplikationen wie Operationsschmerzen nach chirurgischen Eingriffen, Blasenentleerungsstörungen, erektile Dysfunktion, höhere Infektionsraten, Haarverlust, Müdigkeit und Übelkeit bedingen [13,23-27].

In der Folge bedeutet das für viele Patienten das Erleiden signifikanter Komorbiditäten unter Krankheitsprogress, verbunden mit Verlust an Autonomie, und Lebensqualität sowie Schmerzen [14]. Hierdurch kommt es zu höheren Versorgungskosten und Ressourcenbeanspruchung des Gesundheitssystems bei insgesamt reduzierter Lebenserwartung.

Über die Jahre ist die Lebensqualität der meisten Patienten mit mCRPC, nicht nur aufgrund der Erkrankung und ihrem progressiven Verlauf, sondern auch durch die meist zahlreichen und umfangreichen Behandlungen unter Einschluss zytostatischer Chemotherapien sehr stark beeinträchtigt [28-30] und zeigt den notwendigen Bedarf nach verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe auf.

Eine Krebsdiagnose per se führt bei vielen betroffenen Patienten zu Angst und Depression [31,32]. Auch die Belastung durch die Erkrankung, Schmerzen und Behandlungsmassnahmen führt zu einer verminderten Lebensqualität [33-35].

Die Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom kann mittels standardisierten Fragebögen erhoben werden (z.B. FACT-Instrumente) und dient der Bestimmung der Auswirkungen von Krankheit und Behandlung auf das körperliche, seelische und soziale Wohlbefinden [13,36]. Ein großer Anteil der mCRPC-Patienten leiden, v.a. zu Beginn der Chemotherapie unter Schmerzen. Die Wirkung der palliativen Therapien (Zeit bis zur Schmerzprogression / Schmerzminderung) kann auch anhand eines Patientenfragebogens, dem Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) erfasst werden.>>

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

◀◀Abirateronacetat ist eine Therapieoption, die im letzten Krankheitsstadium des Prostatakarzinoms angesiedelt ist (metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom, mit erneutem Progress unter oder nach bereits erfolgter Chemotherapie mit Docetaxel). In diesem Stadium hat ein kleiner Teil der Patienten die Möglichkeit, die bereits erfolgte Chemotherapie

mit Docetaxel nochmals zu wiederholen, allerdings unter Inkaufnahme schwerer Nebenwirkungen und sich kumulierender Toxizitäten. Beim größten Teil der Patienten ist allerdings in diesem Stadium ein Versagen der Docetaxel-Chemotherapie eingetreten (primäre oder erworbene Resistenzen, Unverträglichkeiten, kumulierte Toxizitäten). Diesen Patienten bleiben nur noch palliative Therapieoptionen ohne lebensverlängernde Wirkung (mediane Überlebenszeit von Versagen der Docetaxel-Chemotherapie bis zum Tod: etwa 1 Jahr [37,38]). Für die Patienten, die keine Option auf Docetaxel-Wiederbehandlung haben, besteht der Bedarf nach gut verträglichen, lebensverlängernden Therapieoptionen, die gleichzeitig einen Beitrag zur Linderung der Symptome der Erkrankung leisten. Für diejenigen Patienten, die noch eine Option auf Docetaxel-Re-Therapie haben, werden Therapieoptionen benötigt, die einen besseren Überlebensvorteil als Docetaxel-Re-Therapie ermöglichen, die mindestens aber besser verträglich als Docetaxel sind und damit Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität gewähren.

Im Detail leitet sich der Bedarf wie folgt ab: Die Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitsstadium (siehe Abbildung 3-1).

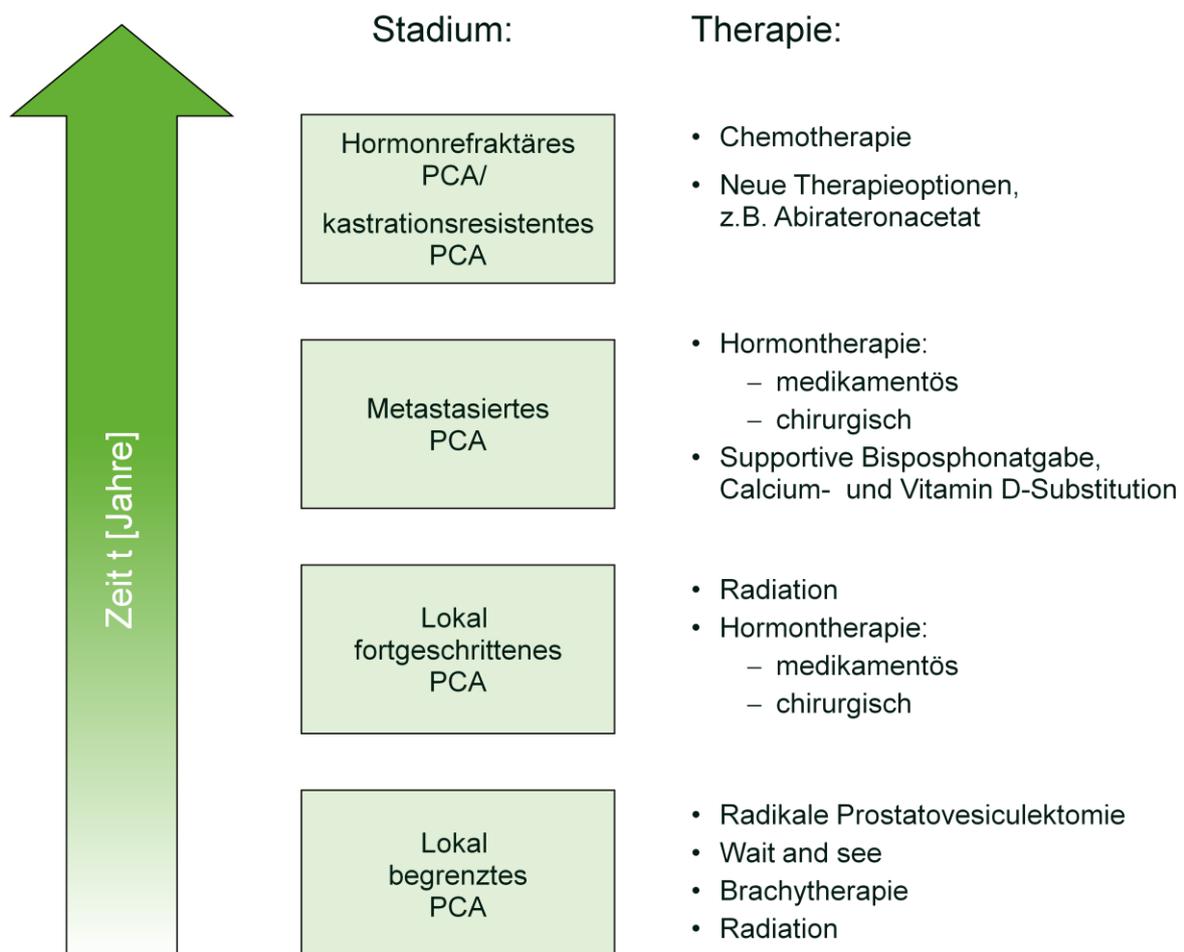


Abbildung 3-1: Stadienabhängige Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms, adaptiert nach Wolff 2009 [14]

Prostatakarzinome wachsen androgenabhängig, was therapeutisch genutzt wird, indem die androgene Signalkette unterbrochen wird [14]. Im kastrationssensitiven Stadium stehen verschiedene Therapien zur Verfügung, die den Gehalt an Testosteron im Körper (meist gemessen als Serumspiegel), das ein entscheidender Wachstumsfaktor für die meisten Prostatakarzinome darstellt, reduzieren [39,40]. Dabei kommt neben der chirurgischen oder medikamentösen Kastration auch die kompetitive Hemmung von Androgen-Rezeptoren zum Einsatz [41]. Chemische oder chirurgische Kastration bedeutet ein Absinken des Testosteronspiegels auf unter 50 ng/dL (Kastrationsgrenze). Trotz dieser Maßnahmen werden Androgene aber weiterhin in geringen Mengen in der Nebenniere und zum Teil auch dem Tumor selbst gebildet, welches die Grundlage der meisten Prostatakarzinome darstellt, trotz „Kastration“ weiter zu überleben und zu wachsen. Trotz initial guter Ansprechrate von etwa 80% kommt es jedoch im weiteren Verlauf bei 50% der Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom nach etwa 2 Jahren durch Veränderungen des Androgenrezeptors und/oder der Signalkaskade zur Bildung von hormonrefraktären Prostatakarzinomzellen [14,42].

Vor der Zulassung von Abirateronacetat und Cabazitaxel waren die therapeutischen Optionen beim metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach vorangegangener Behandlung mit Docetaxel-haltiger Chemotherapie beschränkt und erzielten keine Lebensverlängerung (Vergleiche auch Tabelle 3-2) [13,37,38,43,44].

Für Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration werden je nach Manifestation des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) folgende therapeutisch-palliative Konzepte nach vorheriger interdisziplinärer Beratung angeboten [13] (Interdisziplinäre S3 Leitlinie, siehe Empfehlung 6.31 Empfehlungsgrad 0 (Expertenkonsens Gesamtabstimmung 98%):

- Systemische Gabe von Steroiden wie Prednison, Prednisolon, Dexamethason
- Systemische Gabe von Bisphosphonaten
- Systemische zytostatische Chemotherapie
- Lokale perkutane Strahlentherapie
- Radionuklidtherapie
- Symptombezogene Supportivtherapie

Steroide wie Prednison, Prednisolon, Dexamethason wirken überwiegend palliativ und können zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden [14]. Wenngleich auch eine gewisse antitumoröse Wirkung für Steroide durch Surrogatparameter wie PSA-Abfall nachgewiesen wurde [45], so konnte eine lebensverlängernde Wirkung nicht belegt werden [46].

Zu den Therapiekonzepten, welche gezielt Komplikationen des Krankheitsverlaufs des Prostatakarzinoms adressieren, gehören die Bisphosphonate, die Strahlentherapie oder die

Radionuklidtherapie. Für keine dieser Therapien konnte jedoch eine lebensverlängernde Wirkung nachgewiesen werden [13]. Bisphosphonate wirken ebenfalls symptomlindernd, senken aber auch die Rate an Knochenbrüchen. Über 80% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom weisen Knochenmetastasen auf [37,38]. Diese Veränderungen führen zu Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologischen Frakturen und zu Rückenmarkskompressionen [13]. Bisphosphonate senken die Knochenresorption und können so eine Abnahme der Schmerzen als auch eine Verminderung pathologischer Knochenbrüche bewirken. Ähnlich wirken eine lokale Bestrahlung oder aber der Einsatz von Radionukliden durch ionisierende Strahlen direkt auf das Tumorgewebe ein und erreichen meist eine rasche Verbesserung der klinischen Beschwerden.

Verschiedene Chemotherapeutika wie Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin und Cabazitaxel sind in Deutschland in der Indikation des fortgeschrittenen mCRPC zugelassen (siehe Tabelle 3-G). Eine lebensverlängernde Wirkung von Mitoxantron [45] oder aber Estramustin ist nicht belegt [47]. Beide Wirkstoffe führen aber zu einer signifikanten Palliation krankheitsassoziierter Symptome und stellen daher weiterhin Therapiealternativen dar [13,45,48]. In Leitlinien wie der S3- oder der EAU-Guidelines wird aufgrund des Nachweises einer lebensverlängernden Wirkung, neben der palliativen Wirkung der Substanz, Docetaxel empfohlen [13,15]. Docetaxel stellt für das mCRPC eine wirkungsvolle Erstlinien-Chemotherapie dar. Trotz der palliativen Wirksamkeit von Docetaxel in der Behandlung des mCRPC, limitieren Nebenwirkungen den Einsatz dieser Substanz bei einem Teil der Patienten. Unter der Therapie mit Docetaxel wurden schwergradige Grad 3/4 Neutropenien bei 32% aller Patienten beobachtet [49]. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind Durchfälle (32%) und Neuropathien mit gestörter Empfindsamkeit (30%) [49]. Aufgrund der Schwere der Nebenwirkungen ist der Einsatz der Therapie daher in der Regel begrenzt und eine Behandlungsdauer von maximal 10 Zyklen empfohlen [44,49]. Nach Abschluss der Behandlung erleiden alle Patienten im Verlauf der Zeit ein Rezidiv bzw. erneuten Progress der Erkrankung.

Nachdem eine erste Docetaxel-Therapie durchgeführt wurde, ergeben sich die weiter oben in 3.1 definierten Patientenkollektive:

Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage): Patienten, die unter Vortherapie eine Unverträglichkeit gegen Docetaxel gezeigt haben, Patienten, die unter einer Vortherapie gar nicht auf Docetaxel angesprochen haben (primäre Resistenz) und einen Progress erlitten haben, Patienten, die auf Docetaxel angesprochen haben, aber im späteren Verlauf während der Therapie (aber frühestens zu Woche 12 der Therapie) oder bis spätestens 3 Monate nach Beendigung der Docetaxel-Therapie einen Progress erlitten haben (erworbene Resistenz) und Patienten, die auf Docetaxel angesprochen haben, einen Progress erst 3 Monate oder später nach dieser Therapie erlitten haben, die aber aufgrund kumulativer Toxizitäten nicht mehr für Docetaxel in Frage kommen. Für dieses Patientenkollektiv existiert eine Behandlungslücke. Vergleichstherapie ist Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“.

Patientenkollektiv B: Patienten, die auf eine Docetaxel-Therapie angesprochen haben und einen Progress erst 3 Monate oder später nach Beendigung der Docetaxel-Therapie erlitten haben und bei denen nicht von kumulativen Toxizitäten ausgegangen werden kann. Diese Patienten eignen sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie (Re-Therapie). Vergleichstherapie ist in diesem Fall eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie („Rechallenge“).

Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Evaluation des Zusatznutzens von Abirateronacetat wurde gemäß der Forderungen nach §6 der AM-Nutzen V und nach Maßgabe der evidenzbasierten Medizin im April 2011 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und die identifizierten Quellen qualitativ beurteilt. Die Recherche wurde im Juli 2011 aktualisiert. Es wurden Leitlinien Tabelle 3-E sowie RCTs, non-RCTs und Beobachtungsstudien Tabelle 3-F eingeschlossen und bezüglich Qualität bzw. Verzerrungspotential bewertet. Eine zusätzliche systematische Literaturrecherche wurde am 14.8.2011 (RCTs) und 29.8.2011 (systematische Reviews und non-RCTs) 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.

Alle zusätzlich zur ersten Suche erhaltenen relevanten Daten wurde in Tabelle 3-F ergänzt.

Die Auswertung der Evidenz, die während der Recherche identifiziert wurde, zeigt auch den therapeutischen Bedarf nach einer Erstbehandlung mit Docetaxel auf:

Für Patientenkollektiv B kommt eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Docetaxel („Rechallenge“) in Frage. Sie sollte nur bei Patienten angewendet werden, die zuvor auf Docetaxel angesprochen haben [43] und die nicht aufgrund von Unverträglichkeiten oder Resistenzen die Therapie abbrechen mussten. Der Einsatz einer erneuten Docetaxel-Therapie nach vorangegangenem Krankheitsprogress unter oder nach einer Docetaxel-Therapie ist bislang nur in unkontrollierten Studien untersucht. Die Wirksamkeit der Re-Therapie kann innerhalb dieser Studien nur anhand von Surrogatparametern wie PFS und PSA-Senkung um  $\geq 50\%$  mit einer vorangegangenen Docetaxel-Erstlinientherapie verglichen werden (siehe auch 3.2.1). In der einzigen prospektiven Studie [50] wiesen Patienten unter der Erstlinientherapie einen PSA-Abfall  $> 50\%$  in 33% aller Patienten auf. Unter der darauf folgenden Re-Therapie wurde ein gleiches PSA-Ansprechen bei keinem Patienten beobachtet. Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Tumormarker des Prostatakarzinoms, welches ein Surrogatparameter für den Krankheitsverlauf darstellt [51]. Härtere Endpunkte wie radiographisch progressionsfreies Überleben werden in Studien nur vereinzelt berichtet. Das Gesamtüberleben ist im Rahmen der unkontrollierten Studien schwer zu interpretieren und ein Vergleich bezüglich einem alternativen Therapieansatz limitiert. Andere patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität, Schmerzlinderung oder aber das Auftreten skelettal-bezogener Ereignisse werden in den Studien nicht berichtet. Relevante Nebenwirkungen werden häufig

berichtet und wiegen in Anbetracht der mangelnden Evidenz hinsichtlich des Nutzens einer solchen Therapie schwer. So finden sich bei 20 – 25% [50,52] Grad 3/4 Neutropenien, Komplikationen der Neutropenie mit lebensbedrohlichem neutropenischem Fieber wurden bei 5 – 6% der Patienten beobachtet [53,54].

Tabelle 3-E: Empfehlungen der Leitlinien

Organ	Stand der Leitlinie	Empfehlung zur Therapie des mCRPC <i>Chemotherapie-naiv</i>	Empfehlung zur Therapie des mCRPC <i>nach Docetaxel-Therapie</i>
Deutsche Gesellschaft für Urologie [13]	September 2009,	Bei symptomatischen Patienten in gutem Allgemeinzustand Docetaxel plus Prednisolon (B / 1+) <sup>1</sup>	keine weiteren Empfehlungen
Deutsche Gesellschaft für Urologie [13]  * nicht in Recherche im Juli 2011 identifiziert, nachträglich im September 2011 ergänzt	Konsultationsfassung September 2011, Version 2.0	Erstlinientherapie bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung und in gutem Allgemeinzustand (A/1+): Docetaxel plus Prednisolon	Zweitlinientherapie für Patienten mit progredienter Erkrankung: Abirateron bei Patienten mit ECOG Status 0-2 (A/1+); Cabazitaxel bei Patienten mit ECOG Status 0-1 (A/1+); optional nur zur Symptomlinderung Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin (0/1+)
European Association of Urology (EAU) [15]	Januar 2011	Bei Patienten welche für eine zytotoxische Chemotherapie geeignet sind Docetaxel (A) <sup>2</sup>	Cabazitaxel und Abirateron erste Wahl (A) <sup>2</sup> . Re-Therapie mit Docetaxel nur bei vorherigem Ansprechen auf Docetaxel (A) <sup>2</sup>
European Society for Medical Oncology (ESMO) [55]	März 2010, Konsensus-Konferenz November 2011, Publikation Konsensus-Statement Frühjahr 2012	Bei symptomatischen Patienten Docetaxel (I / B) <sup>3</sup>	Stellungnahme in Konsensus-Statement angesichts Verfügbarkeit von Cabazitaxel und Abirateronacetat zu erwarten
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), England [44]	Februar 2008	Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, wenn Symptome vorliegen oder aber das PSA rasch ansteigt: Docetaxel	Eine Re-Therapie mit Docetaxel nicht empfohlen. Empfehlungen zu Cabazitaxel und Abirateron nach Abschluss der health-technology-assessments zu erwarten.
Urological Cancer Charity (UCAN), Irland [56]	Februar 2011	Docetaxel oder Mitoxantron	Doxorubicin, Carboplatin, Paclitaxel, Estramustin-Kombinationen, Cyclophosphamid +/-Dexamethason +/- Docetaxel Re-Therapie, Cabazitaxel; Abirateron in klinischen Studien
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA [57]	Version 04.2011	Bei Patienten mit symptomatischem, rasch progredientem, oder viszeral metastasiertem Docetaxel (1) <sup>4</sup>	Therapiestandard Abirateron (1) <sup>4</sup> Optional Cabazitaxel (1) <sup>4</sup>
Canadian Urological Association (CUA) [58]	Dezember 2010	Docetaxel (1 A) <sup>5</sup>	Keine lebensverlängernde Therapie etabliert: Mitoxantron (4 D) <sup>5</sup> oder bei Patienten ohne Resistenz gegenüber Docetaxel Re-Therapie mit Docetaxel (3 C) <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Empfehlungsgrad nach AWMF-Leitlinien / Evidenzlevel nach SIGN<sup>2</sup>Empfehlungsgrad nach Oxford EBM<sup>3</sup>Evidenz / Empfehlungsgrad nach American Society of Oncology<sup>4</sup>Empfehlungsgrad nach NCCN (Empfehlungsgrad 1: basierend auf hoher Evidenz, einheitlicher Konsensus)<sup>5</sup>Evidenz / Empfehlungsgrad International Consultation on Urologic Disease (ICUD)/WHO modifizierte Oxford Center EBM grading system.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-F: Verfügbare Evidenz zur Zweitlinien-Chemotherapie des mCRPC mit zugelassenen Wirkstoffen

Wirkstoff	Behandlungs- arme	Studiendesign	Population	Wirkmechanismus	Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse Grad 3 / 4 mit einer Häufigkeit von ≥ 2%
<b>Abirateron- acetat</b>  [37]	N=1195 Abirateron + Prednison (N=797) Placebo + Prednison (N=398)	RCT Verblindung der Behandler, Patienten und Datenauswerter ITT	Patienten mit metastasiertem, kastrationsresis- tenten Prostata- karzinom mit progredienter Erkrankung unter oder nach vorangegangener Docetaxel- haltiger Therapie	Hormonale Blockade des CYP17 und Hemmung der Androgenbio- synthese in den Testes, der Nebennieren und im Prostatatumor	Gesamt- überleben: 14,8 vs 10,9 Monate (HR 0,646, p<0,0001)	Zeit bis zur PSA- Progression: 10,2 vs 6,6 Monate (HR 0,58, p<0,0001) Radiografisch Progressionsfreies Überleben: 5,6 vs 3,6 Monate (HR 0,67; p<0,001) PSA-Ansprechen (≥50%): bestätigtes PSA- Ansprechen: 29% vs 6% (p<0,001)	Anämie: 8% vs. 7% Fatigue: 8% vs. 10% Rückenschmerzen: 6% vs. 10% Knochenschmerzen: 6% vs. 7% Arthralgie: 4% vs. 4% Hypokaliämie: 4% vs. 1% Kardiale Fehlfunktionen*: 4% vs. 2% Erhöhte Leberwerte: 3% vs. 3% Asthenie: 2% vs. 2% Übelkeit: 2% vs. 3% Erbrechen: 2% vs. 3% Bauchschmerzen: 2% vs. 2% Extremitätenschmerz: 2% vs. 5% Harnwegsinfektion: 2% vs. 1% Flüssigkeitsretention und Ödeme: 2% vs. 1%

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Wirkstoff	Behandlungs- arme	Studiendesign	Population	Wirkmechanismus	Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse Grad 3 / 4 mit einer Häufigkeit von ≥ 2%
							* Mit Abirateronacetat- assoziierte kardiale Fehlfunktionen umfassten ischämische Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörun- gen, Herzinsuffizienz und klinische, EKG- und Laborveränderungen, die in Zusammenhang mit Herzrhythmusstörun- gen stehen
<b>Cabazitaxel</b>  [38]	N=755 Cabazitaxel (N=378) Mitoxantron (N=377)	RCT keine Verblindung ITT	Patienten mit metastasiertem, kastrationsresist- enten Prostata- karzinom, welche zuvor eine Hormontherapie erhalten haben und deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Therapie progredient ist	Zytostatisch Hemmung der Mikrotubulibildung	Gesamt- überleben: 15,1 vs 12,7 Monate (HR 0,7 p<0,0001)	Progressionsfreies Überleben: 2,8 vs 1,4 Monate (HR 0,74, p<0,0001) Tumoransprechen: 14,4% vs 4,4% (p<0,0005) PSA-Ansprechen (≥50%): 39,2% vs 17,8% (p<0,0002) Schmerzansprechen: 9,2% vs 7,7% (p= 0,63) Mittlere Zeit bis zur Tumorprogression: 8,8 vs 5,4 Monate (HR 0,61; p<0,0001) Mittlere Zeit bis zur	Neutropenie: 82% vs. 58% Leukopenie: 68% vs. 42% Anämie: 11% vs. 5% Febrile Neutropenie: 8% vs. 1% Diarrhö: 6% vs. <1% Fatigue: 5% vs. 3% Asthenie: 5% vs. 2% Thrombozytopenie: 4% vs. 2% Rückenschmerzen: 4% vs. 3% Übelkeit: 2% vs. <1%

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Wirkstoff	Behandlungs- arme	Studiendesign	Population	Wirkmechanismus	Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse Grad 3 / 4 mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$
						PSA-Progression: 6,4 vs 3,1 Monate (HR 0,75; p=0,001)	Erbrechen: 2% vs. 0% Hämaturie: 2% vs. 1% Bauchschmerzen: 2% vs. 0% Extremitätenschmerzen : 2% vs. 1%
<b>Docetaxel</b> [50]; [59]	N=45 Docetaxel	Kein RCT Keine Verblindung ITT Zweitlinien- Therapie	Patienten mit kastrations- resistentem Prostatakarzinom nach vorangegangener Docetaxelbehandl ung	Zytostatisch Hemmung der Mikrotubulibildung	PSA- Ansprechen ( $\geq 50\%$ ): 24,5%	Progressionsfreies Überleben: 5 Monate Gesamtüberleben: 13 Monate	Neutropenie: 24% Thrombozytopenie: 11% Anämie: 7% Übelkeit/Erbrechen: 7% Hypertonie: 7% Periphere Neuropathie: 4% Myalgie: 2%
<b>Docetaxel</b> [54]	N=39 Docetaxel	Kein RCT Keine Verblindung Zweit- und Drittlinien Therapie	Patienten mit metastasiertem, kastrationsresist- enten Prostata- karzinom, die auf eine Erstlinien- Therapie mit Docetaxel ansprechen	Zytostatisch Hemmung der Mikrotubulibildung	Gesamt- überleben: 16 Monate	PSA-Ansprechen ( $\geq 50\%$ ): 38% Progressionsfreies Überleben: 4,3 Monate	Neutropenisches Fieber: 5%  (Keine Angaben zum Schweregrad enthalten; daher unerwünschte Ereignisse aufgeführt, die Grad 3 / 4 entsprechen)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Wirkstoff	Behandlungs- arme	Studiendesign	Population	Wirkmechanismus	Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse Grad 3 / 4 mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$
Docetaxel  [53]	N=50 Docetaxel	Retrospektiv Einarmig Keine Verblindung Zweitlinien- Therapie	Patienten mit metastasiertem kastrationsresis- tenten docetaxel- sensitiven Prostatakarzinom, die auf eine Erstlinien- Therapie mit Docetaxel ansprechen	Zytostatisch Hemmung der Mikrotubulibildung	PSA- Ansprechen ( $\geq 50\%$ ): 48%	Gesamtüberleben: 16 Monate	Nagelveränderungen: 12% Ödeme/ Gewichtszunahme: 8% Haut: 6% Infektionen: 6% Asthenie: 4% Febrile Neutropenie: 2%
<b>Docetaxel</b>  [60]	N=232 Docetaxel alle 3 Wochen (N=89) Docetaxel wöchentlich (N=76) Mitoxantron alle 3 Wochen (N=67)	Retrospektiv (CROSS-OVER) Keine Verblindung ITT Zweitlinien- Therapie	Patienten mit metastasiertem kastrationsresis- tenten Prostata- karzinom mit Krankheitsprogres- sion  Patienten, die vor dem Crossover ursprünglich in die Docetaxel- arme verteilt waren, wiesen eine größere Krankheitsbelas- tung auf als die des Mitoxantronarms	Zytostatisch Hemmung der Mikrotubulibildung	Gesamt- überleben: 10 vs 10 Monate	PSA-Ansprechen ( $\geq 50\%$ ) bei 96 Patienten: 15% (71 Patienten) für Mitoxantron nach Docetaxel vs 28% (25 Patienten) für Docetaxel nach Mitoxantron, ( $p < 0,0001$ ) PSA Progressionsfreies Überleben: 5,9 vs 3,4 Monate	Nicht angegeben
<b>Estramustin + Docetaxel</b>	N=27 Docetaxel + Estramustin	Kein RCT Einarmig Zweitlinien-	Patienten mit hormonrefrak- tärem Prostata-	Zytostatisch Hemmung der Mikrotubulibildung	PSA- Ansprechen: ( $\geq 50\%$ ) 52%	PSA Progressionsfreies Überleben: 3,6 Monate	Neutropenie: 4% Obstipation: 4% Übelkeit: 4%

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Wirkstoff	Behandlungs- arme	Studiendesign	Population	Wirkmechanismus	Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse Grad 3 / 4 mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$
[61]		Therapie	karzinom mit Krankheitspro- gression Alle Patienten erhielten mindestens 2 hormonelle Behandlungen vor der Erstlinien- Therapie mit Docetaxel			Gesamtüberleben: 14,5 Monate	Cerebrovaskuläres Ereignis: 4%
<b>Mitoxantron</b> [62]	N=68 Docetaxel gefolgt von Mitoxantron (N=35) Mitoxantron gefolgt von Docetaxel (N=33)	Retrospektiv Populationsbezoge n Keine Verblindung Erst- und Zweitlinien- Therapie	Patienten mit hormon- refraktärem Prostatakarzinom (HRCP)  Patienten mit Docetaxel tendierten zu einem besseren Performance Status und mehr Patienten wiesen niedrigere Hämoglobin- und höhere LDH- Werte vor der Behandlung auf als Patienten mit Mitoxantron.	Immunsuppression (Unterdrückung des körpereigenen Abwehrsystems) durch Anlagerung an Wasserstoffbrücken bindungen der DNA sowie Hemmung des Wachstums von T-, B-Lymphozyten und Makrophagen	Gesamt- überleben: 12 vs 7 Monate	PSA-Ansprechen ( $\geq 50\%$ ): 38% vs 12% ( $p < 0,0012$ ) Progressionsfreies Überleben: 2-3 vs 2-3 Monate	Neutropenisches Fieber: 9% vs. 12% Tod: 6% vs. 6%  (Keine Angaben zum Schweregrad enthalten; daher unerwünschte Ereignisse aufgeführt, die Grad 3 / 4 entsprechen)
<b>Mitoxantron</b>	N=10 Mitoxantron	Kein RCT Retrospektiv Einarmig Zweitlinien-	Patienten mit docetaxelrefraktär em metastasierten hormonrefraktäre	Immunsuppression (Unterdrückung des körpereigenen Abwehrsystems)	Progressions- freies Überleben: 8 Monate	PSA-Ansprechen ( $\geq 50\%$ ): 20%	Neutropenie: 10%

---

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

---

<b>Wirkstoff</b>	<b>Behandlungs- arme</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Wirkmechanismus</b>	<b>Primäre Endpunkte</b>	<b>Sekundäre Endpunkte</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse Grad 3 / 4 mit einer Häufigkeit von <math>\geq 2\%</math></b>
[63]		Therapie	m Prostatakarzinom	durch Anlagerung an Wasserstoffbrücken bindungen der DNA sowie Hemmung des Wachstums von T-, B-Lymphozyten und Makrophagen			

Falls die Krankheit während oder nach der Docetaxel-Chemotherapie fortschreitet, und keine Docetaxel Re-Therapie mehr möglich ist (Kollektiv A), können nachfolgend im Sinne von lebensverlängernden Maßnahmen lediglich das seit März 2011 zugelassene Cabazitaxel [43] oder Behandlungen im Rahmen der Teilnahme an klinischen Studien eingesetzt werden.

Bei Cabazitaxel ist zu beachten, daß es zwar eine signifikante Verlängerung der Lebenszeit (im Median 2,4 Monate im Vergleich zu Mitoxantron plus Prednison (HR=0,70;  $p<0.0001$ ) erreicht, jedoch mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden ist [38], insbesondere in Form von schweren Neutropenien (Grad 3/4 83%, neutropenisches Fieber 8%) und schweren Durchfällen (Grad 3/4 6%) aufweist [38].

Mitoxantron konnte bereits in der Erstlinientherapie keinen lebensverlängernden Vorteil gegenüber einer Best Supportive Care bieten [45], so dass ein Nutzen im Setting der Zweitlinientherapie hinsichtlich des Überlebens äußerst fraglich erscheint. Für die Wirkstoffe Mitoxantron und Estramustin gibt es in der Zweitlinientherapie keine RCTs, die eine verbesserte Wirkung gegenüber Best Supportive Care belegen [13]. Die gewonnenen Erkenntnisse zur palliativen Wirkung stammen aus Beobachtungsstudien.

Somit steht bei der Behandlung des mCRPC für Ärzte und betroffene Patienten, deren Erkrankung vor oder während Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist, zur Zeit lediglich eine palliative und keine wirkungsvolle und gleichermaßen gut verträgliche Behandlung zur Verfügung.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß weiterhin ein Bedarf an lebensverlängernder Therapie nach vorangegangener Chemotherapie ohne die Nebenwirkungen einer zytotoxischen Therapie besteht.

Abirateronacetat ist ein neues Präparat mit neuem Wirkmechanismus, das in einer Indikation mit hohem therapeutischem Bedarf und limitierten Therapieoptionen entwickelt wurde. Es zeigt in dieser Patientengruppe der Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, eine signifikante Lebensverlängerung bei guter Verträglichkeit. Darüber hinaus erreichten Patienten, welche mit Abirateronacetat behandelt wurden auch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand der Linderung von Schmerzen, der Senkung der Rate skelettaler Ereignisse, sowie Anhand von Fragebogen zur Lebensqualität [64].

Abirateronacetat wurde in der beantragten Indikation in einer randomisierten Studie mit 1195 Patienten auf den primären Endpunkt Gesamtüberleben geprüft. Eingeschlossen wurden Patienten, welche die gängigen Therapieoptionen (inklusive Docetaxel) ausgeschöpft hatten und für die keine klinisch validierten antitumoralen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten mehr bestanden.

Studienergebnisse wurden auf Basis einer geplanten Interimsanalyse (Cut-off 22. Januar 2010) sowie einer aktualisierten Interimsanalyse (Cut-off 20. September 2010) für die Endpunkte Gesamtüberleben als primärer Endpunkt, Zeit bis zur PSA-Progression, radiographisch bestätigtes Progressionsfreies Überleben und PSA-Ansprechen als sekundäre Endpunkte sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und Unerwünschte Ereignisse als weitere Endpunkte berichtet [11].

Abirateronacetat bewirkte in dieser Patientenpopulation eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit um 3,9 Monate (von 10,9 auf 14,8 Monate), resp. 4,6 Monate (11,2 auf 15,8) gemäss einer kürzlich präsentierten Folgeanalyse [65], ebenfalls eine klinisch bedeutende Schmerzminderung um 17% (AA 44% versus Placebo 27%), sowie eine Patienten-relevante Verlängerung der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis um 5,0 Monate. Diese bedeutsame klinische Wirkung wurde durch eine radiologisch nachgewiesene Hemmung des Tumorwachstums und eine um 3,6 Monate verlängerte Zeit bis zur PSA-Progression bestätigt. Durch die antitumorale Wirkung konnte auch die Lebensqualität der Patienten (Schmerzlinderung, Zeit bis zur Schmerzprogression, Risiko für SRE, Lebensqualität gemessen nach FACT-P) deutlich verbessert werden, d.h. die Lebensverlängerung ging für die Patienten auch gleichzeitig mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher. Abirateronacetat ist gut verträglich und durch die orale Applikation einfach in der Anwendung. Die Nebenwirkungen sind überwiegend auf Placebo-Niveau. Darüber hinaus fanden sich in der Zulassungsstudie die substanzspezifischen Nebenwirkungen in den Ausprägungen Grad 3/4 nur geringfügig gegenüber Placebo erhöht (Flüssigkeitsretention 2% vs. 1%, Hypokaliämie 3% vs. 1%, Bluthochdruck 1% vs. <1%, Anstieg von Leberenzymen 3% vs. 3%) sind gut beherrschbar.

Die deutliche Überlegenheit von Abirateronacetat führte zur vorzeitigen Entblindung und Beendigung der Studie [37]. Aufgrund der klinischen Bedeutung von Abirateronacetat in der Behandlung des mCRPC und der faktischen Behandlungslücke in dieser Therapiesituation erreichte Abirateronacetat ein beschleunigtes Zulassungsverfahren in den USA und Europa [66,67].

Eine Gegenüberstellung verfügbarer Therapien beim mCRPC, die durch das Center For Drug Evaluation and Research erstellt wurde, zeigt von unabhängiger Seite die Vorteile von Abirateronacetat gegenüber Docetaxel und Cabazitaxel auf (Tabelle 3-G) [21].

Tabelle 3-G: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Studien, die drei Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit mCRPC stützen (Reviewer Benefit-Risk Evaluationstabelle)

	<b>Docetaxel</b>	<b>Cabazitaxel</b>	<b>Abirateronacetat</b>
Zulassungsjahr	2004	2010	2011
Medikamentenklasse	Zytostatika	Zytostatika	Hormon
Klinische Zulassungsstudie	TAX 327	EFC6193	COU-AA-301
Indikation	mCRPC mit mehr als 50% Schmerzpatienten	mCRPC Status post Docetaxel	mCRPC Status post Docetaxel
Kontrolle (jede Behandlung war kombiniert mit 5mg Prednison BID)	Mitoxantron	Mitoxantron	Placebo
Studienteilnehmer (Anzahl im Behandlungsarm)	1006 (335)	755 (378)	1195 (797)
Unterschiede im Gesamtüberleben (verglichen mit der Kontrollgruppe in der Studie)			
HR (95%) CI	0,76 (0,619; 0,936)	0,70 (0,59, 0,83)	0,65 (0,543;0,768)
Verbesserung im Medianen Überleben (OS) in Monaten	2,4	2,4	3,9
Sicherheitsprofil			
Reaktion auf Infusion	JA	JA	Nicht anwendbar
Warnhinweise	JA	JA	JA
Schwere Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 / 4)			
Neutropenie (%)	32	82	0
Fieberhafte Neutropenie (%)	3	7	0
Infektion oder Harnwegsinfektionen (%)	6	2	2
Flüssigkeitsretention / Ödeme (%)	1	<1	2
Hepatische ALT oder AST (%)	Nicht angegeben	1	2
Neuropathie (%)	4	<1	Nicht angegeben
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Grad 3 /4)			
Hypokaliämie (%)	Nicht angegeben	Nicht angegeben	5
Bluthochdruck (%)	Nicht angegeben	Nicht angegeben	1
Nebennierenrindeninsuffizienz (%)	Nicht angegeben	Nicht angegeben	<1

Die Überlegenheit von Abirateronacetat im Vergleich mit Cabazitaxel [68] (einem zytostatischen Mikrotubuli-Inhibitor) beruht auf dem neuen Wirkmechanismus der hormonalen Hemmung der Androgenbiosynthese in allen drei Geweben der Androgenbiosynthese:

Abirateronacetat ist ein neuartiger, selektiver und sehr potenter Inhibitor des CYP17 Enzyms, der zu einer praktisch vollständigen Suppression der Testosteron-Spiegel führt. Damit wird auch die intratumorale Hormonproduktion blockiert, die als die Ursache für das kastrationsresistente Tumorwachstum gilt. Wie bereits in Kapitel 3.1 ausgeführt, stimuliert Testosteron die Entwicklung und Progression von Prostatakarzinomen. Die zur Zeit verfügbaren Antideprivationstherapien blockieren nur die Testosteron-Produktion in den Testes, aber nicht die im adrenalen Gewebe und Prostata-Tumorzellen, die weiterhin den Tumorzellen Androgene zur Verfügung stellen und damit die Progression fördern, und das auch im fortgeschrittenen Stadium und nach Chemotherapie [69,70]. Die Mehrheit der im Körper zirkulierenden Androgene stammen aus dem Hoden, daneben werden aber rund 5%-10% der gesamten Androgene von der Nebenniere, die neben Testosteron auch deren Vorläufer wie Androstendion und Dihydroepiandrosteron (DHEA) sezerniert, produziert [41]. Im Weiteren können auch Prostatakarzinom-Zellen die Fähigkeit erlangen, Androgene zu produzieren [22].

Abirateronacetat hemmt hochselektiv als erster und einziger steroidaler CYP-17-Enzym-Inhibitor im Gegensatz zur klassischen LHRH-Therapie (wirkt nur in den Testes) umfassend die Biosynthese in allen drei primären Bereichen des Organismus (einschließlich der Testes und im adrenalen Gewebe und Prostata-Tumorzellen), die für die Androgenproduktion zuständig sind [71-73]. Damit wird das androgenabhängige Tumorwachstum, das durch verschiedene Escape-Mechanismen auch unter Testosteronspiegeln unterhalb von 50 ng/dL erneut progredient ist, durch eine maximale Senkung des Testosterons auf Serumspiegel unterhalb der Nachweisgrenze erneut wirkungsvoll unterbrochen.

Abirateronacetat stellt eine wirksame und gut tolerierte Behandlungsalternative dar, deren Nebenwirkungsprofil mit therapeutischen Maßnahmen relativ gut kontrolliert werden kann [37]. Gerade für Patienten in diesem Krankheitsstadium, die bereits einen langen und beschwerlichen Therapieverlauf erfahren haben, ist eine bessere Toleranz gegenüber der zur Anwendung kommenden Therapie sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens als auch aus Sicht der Lebensqualität von wesentlicher Bedeutung.

Im Gegensatz zu den meisten Chemotherapeutika, die unter medizinischer Aufsicht, also stationär, teilstationär oder in einer ambulanten Tagesklinik, über einen intravenösen Zugang verabreicht werden (z.B. Docetaxel, Cabazitaxel) müssen, kann Abirateronacetat in Tablettenform vom Patienten selbst oral eingenommen und Zuhause angewandt werden. Bei der Gabe von Cabazitaxel ist außerdem zu beachten, daß gemäß der Leitlinienempfehlung des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) der prophylaktische Einsatz von Wachstumsfaktoren für weiße Blutkörperchen sowie Mittel gegen Erbrechen und Durchfall, besonders bei diesen stark vorbehandelten Risikopatienten, empfohlen werden [57].

Insgesamt ist zu erwarten, daß die Gabe von Abirateronacetat neben einer geringeren Belastung für die Patienten, die mit zunehmendem Alter häufig auch von Komorbiditäten betroffen sind, ebenfalls zu einer Verringerung vermeidbarer Hospitalisationen und der entsprechenden Kosten führt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß mit Abirateronacetat eine Lücke in den Behandlungsoptionen für erwachsene Männer, deren Erkrankung nach einer Docetaxelhaltigen Therapie progredient ist, geschlossen wird. Für Patienten im Patientenkollektiv A gab es bisher keine wirksame lebensverlängernde und gleichzeitig verträgliche Option. Abirateronacetat zeigt eine signifikante Wirkung in Bezug auf den härtesten Parameter Gesamtüberleben, dies bei vergleichsweise guter Verträglichkeit, ohne die für eine Chemotherapie typischen Nebenwirkungen, damit verbundenen bedeutsam verbesserter Lebensqualität, und ist durch die orale Applikation einfach in der Anwendung. Patienten im Kollektiv B stand bisher die Option einer Re-Therapie mit Docetaxel zur Verfügung, diese geht jedoch mit den typischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie einher. Abirateronacetat bietet auch für Patienten im Kollektiv B eine gute Behandlungsoption mit nachgewiesener Wirkung in Bezug auf das Gesamtüberleben und guten palliativen Eigenschaften, wie beispielsweise Schmerzreduktion oder der Verminderung von Knochenbrüchen.>>

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

<<Die Datenlage zur Epidemiologie spezifischer Formen bzw. Stadien des Prostatakarzinoms ist aus mehreren Gründen schwierig. Es liegen nur wenig verlässliche epidemiologische Daten zur Erkrankung vor. Während Daten zu Prävalenz, Inzidenz und Sterberate des Prostatakarzinoms vorliegen, ist die Datenlage insbesondere für spezifische Patientengruppen, d.h. Patienten in verschiedenen Therapiestadien stark eingeschränkt. Die folgenden Ausführungen können sich daher nicht auf eine einzelne valide und aussagekräftige Quelle zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland stützen, sondern greifen auf verschiedene Quellen zurück, die auf unterschiedlichen epidemiologischen Untersuchungen basieren.

Um Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland zu bestimmen, wurden zunächst die verfügbaren und publizierten Daten zur Epidemiologie vom Robert-Koch Institut [74] und zur Arzneimitteltherapie von der Gmünder Ersatzkasse (GEK) ausgewertet [75]. Da aus diesen Quellen keine für die Bestimmung der Zielpopulation von Abirateronacetat notwendigen Angaben zu spezifischen Therapielinien (z.B. Erstlinientherapie,

Zweitlinientherapie) des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms entnommen werden konnten, wurde eine epidemiologische Studie bei der Agentur Decision Resources [76], zwei weitere Kassendatenanalysen (SGH-Consulting (KK-AS) [77] sowie bei TEAM GESUNDHEIT (KK-GEK) [78]) und eine Analyse in einem klinischen Prostatakrebsregister [79] in Auftrag gegeben. Die Auswahlkriterien für die Datenlieferanten werden im Kapitel Informationsbeschaffung weiter ausgeführt. Insgesamt wird durch diese zusätzlichen Datenerhebungen ein repräsentatives Datenbild gezeigt.

Die epidemiologische Studie DR lieferte grundsätzliche Angaben zu einzelnen Patientenpopulationen, die für eine Therapielinie in Frage kommen. Anhand der Krankenkassendaten KK-AS und KK-BKK wurde dann überprüft, ob diese Therapien auch in den Krankenkassendaten dokumentiert und abgerechnet wurden. Zusätzlich wurde das Prostatakrebsregister IQUO [79] als Quelle für spezifische Angaben zur Therapie von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mittels Docetaxel herangezogen. Inwieweit die Prävalenzen aus diesem Krebsregister repräsentativ für die Versorgung von Prostatakrebs-Patienten in Deutschland sind, wurde über einen Vergleich der hochgerechneten Prävalenzen aller Datenbankanalysen ermittelt.

Tabelle 3-H gibt einen Überblick über die für die Epidemiologie berücksichtigten Datenbanken und die darin ermittelten Prävalenzen.

Tabelle 3-H: Prävalenzschätzung und -hochrechnung des Prostatakarzinoms für die Gesamtbevölkerung aus unterschiedlichen Datenbanken

Quelle	Fälle in Deutschland ICD-Code C61	Metastasiertes PC	Chemo- bzw Docetaxel-Therapie	
	Prävalenz	Prävalenz	Rate bei PC	1 Jahres-Prävalenz
<b>RKI:</b> Robert-Koch Institut. Prävalenz ICD-Code C61 in Deutschland Minimum: 5-Jahreprävalenz (222.300 über alle Alterskategorien) [1] bzw. Maximum (10-Jahresprävalenz von 325.600 in 2004) [1]	325.600	K. A.	K.A.	K. A.
<b>DR:</b> Epidemiologische Studie von Decision Ressources. Hochrechnung auf Basis von Krebsregistern und Befragungen . Fälle in Deutschland als 10-Jahres Prävalenz für 2010 [76]	458.764	44.000	2,53%	11.568
<b>KK-AS:</b> Krankenkassendaten AS 2008 [77]	497.287	38.291	3,22%	16.013 (7.125 ATC L01 + 8.888 ICD + GOP)
<b>KK-GEK:</b> Arzneimittelreport 2010, Glaeske & Schick Tanz. Krankenkassendaten GEK 2008 [75]	931.000 nach [75] (450.240 nach [77])	K. A.	K.A.	11.817 ATC L01
<b>KK-BKK:</b> Krankenkassendaten BKK 2008 [78]	513.482	24.732	2,47%	12.697 (8.004 ATC L01 + 4.692 PZN9999092)

K.A. = keine Angabe, PC = Prostatakarzinom, ATC = Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem, PZN = Pharmazentralnummer, RKI = Robert-Koch-Institut, DR = Decision Ressources, KK-AS = Krankenkasse AS, KK-GEK = Krankenkasse Gmünder Ersatzkasse, KK-BKK = Krankenkasse Betriebskrankenkasse

### Prävalenz des Prostatakarzinoms

Nach Aussage des Robert-Koch-Instituts lebten im Jahr 2004 etwa 222.300 Männer mit einer Prostatakrebsdiagnose, die bis zu fünf Jahre zurücklag. Bei ca. 325.600 Männern lag die Diagnose maximal zehn Jahre zurück. Die Zunahme der Erkrankungsraten hat zusammen mit demografischen Veränderungen und verbesserten Überlebensaussichten seit 1990 zu einem Anstieg der Prävalenzen um etwa 150 % geführt. Bis 2010 ist aufgrund der demografischen

Entwicklung von einem weiteren Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz auf etwa 259.000 Männer auszugehen [1] (siehe Abbildung 3-2). Die aktuellste Analyse zur Überlebensrate von Patienten mit Prostatakarzinom stammt aus dem Epidemiologischen Krebsregister NRW gGmbH, Münster. Die in diesem Register geschätzte relative Überlebensrate betrug nach 5 Jahren 83,5% (95%-Konfidenzintervall=81,4–85,4) und nach 10 Jahren 73,3% (69,5–77,0%). Organbegrenzte Tumoren (UICC I–II) schränken das Überleben kaum ein, deutlich geringer waren die Überlebenschancen im Stadium UICC IV mit einer relativen 10-Jahres-Überlebensrate von 22,1% [80]. Da je nach Erkrankungsstadium 22,1 % bis 73,3 % der Patienten mit Prostata-Karzinom nach 10 Jahren noch leben, führt eine 10-Jahres Prävalenz Schätzung aus Krebsregistern, die nach einer Projektion des Robert-Koch-Instituts in 2010 bei 400.000 Prostatakarzinompatienten liegt (Abbildung 3-2), zu einer Unterschätzung der Prävalenz in Deutschland.

1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen, Deutschland 1990–2004 mit Projektion bis 2010, ICD-10 C61

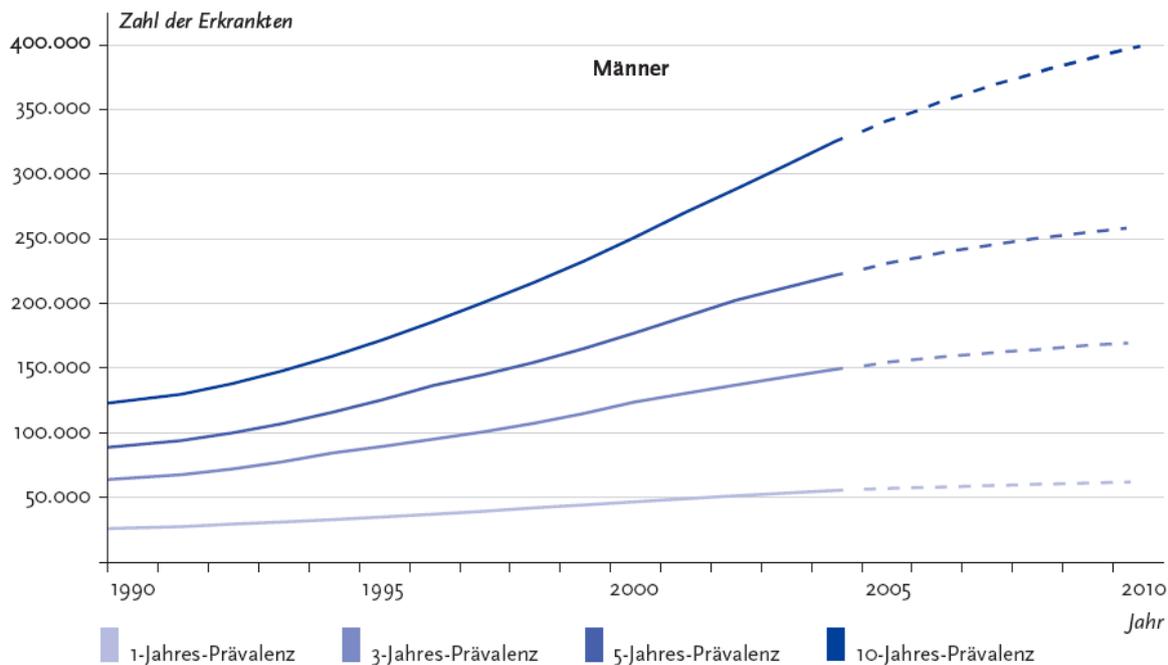


Abbildung 3-2: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen, Deutschland 1990-2004 mit Projektion bis 2010, ICD-10 C61 [74]

In einer epidemiologischen Studie von DR wurde durch Kombination von Überlebensdaten und Zahlen zur Inzidenz eine modellierte Schätzung der prävalenten Bevölkerung mit Prostatakrebs vorgenommen [76]. Aufgrund des ausgedehnten und schmerzfreien Verlaufes des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms wurde die Prävalenz für einen 10 Jahreszeitraum ermittelt. In dieser Studie wurden nach Alter und Diagnose stratifizierte 10-Jahres-

Überlebensdaten aus dem *Surveillance, Epidemiology and End Results* Programm (SEER) des *National Cancer Institute* der USA ermittelt und die 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms für Deutschland berechnet [76]. Die Überlebensdaten wurden mit den vorjährigen und mit der aktuellen Prostatakarzinominzidenz in Deutschland bis einschließlich des Jahres 2001 multipliziert. Die vom Robert-Koch-Institut für das Jahr 2010 projizierte 10-Jahresprävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland in Höhe von ca. 400.000 Patienten [6] wird nach diesen Berechnungen noch übertroffen und soll bei 458.764 Patienten oder 11,4 pro 1000 Männern im Jahr 2010 liegen (geheilte Patienten und Patienten mit metastasiertem oder nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom) [76].

Entsprechend der Annahme, dass 10-Jahres-Prävalenzen beim Prostatakarzinom aufgrund der längeren Lebenszeit zu einer Unterschätzung der Prävalenz in Deutschland führen, können Hochrechnungen zur Prävalenz aus Krankenkassendaten andere Fallzahlen ergeben, da sie auf dokumentierte Diagnosen und nicht auf Überlebensdaten beruhen [75,77,78]. Hierbei ist zu bedenken, dass die hier vorliegenden Hochrechnungen nur für Patienten vorgenommen werden konnten, die innerhalb eines Jahres wegen ihrem Prostatakarzinom beim Arzt waren. Patienten, die in 2008 nicht im GKV-System mit ihrem Prostatakarzinom vorstellig wurden, gingen auch nicht in die Hochrechnungen ein. Insofern spiegeln auch die Hochrechnungen aus Krankenkassendaten nicht die wahre Prävalenz wider.

Die Agentur SGH Consulting hat Zugriff auf Datensätze von zwei verschiedenen Krankenkassen, deren Identität aus rechtlichen Gründen nicht preisgegeben werden kann. Eine der beiden Krankenkassen hat einen überproportional hohen Anteil an Rentnern, sodass diese Krankenkasse als nicht repräsentativ angesehen werden muss und deshalb hier nur die Analyse einer Krankenkasse (KK-AS) berücksichtigt wird. Um dennoch unabhängige Datensätze von zwei unterschiedlichen Krankenkassen zu haben, wurde eine weitere Datenanalyse beim TEAM GESUNDHEIT [78] in Auftrag gegeben. Auf diese Analyse wird weiter unten eingegangen.

In die Analyse KK-AS wurden alle Versicherten einer Krankenkasse (KK-AS) einbezogen [77]. Es wurde eine stabile und keine Stichtags-bezogene Versichertengruppe ausgewertet, d.h. die Stammdaten der Versicherten sind in den Jahren 2007 und 2008 im Datenpool gewesen und Versicherte mit sehr kurzer Versicherungsdauer wurden ausgeschlossen. Die ausgewertete Population dieser Krankenkasse umfasst 810.000 Versicherte. Der Männeranteil und der Altersschnitt wurde für diese Krankenkasse mit leicht unterdurchschnittlich angegeben. In der Analyse wurden alle 384.507 versicherten Männer ausgewertet. Darunter fanden sich 4.752 Patienten mit einer gesicherten ambulanten oder stationären Prostatakarzinomdiagnose entsprechend ICD10 C61. Diese Zahl wurde auf 40,2 Millionen Männer in Deutschland hochgerechnet, was eine Prävalenz von 497.287 Patienten mit Prostatakarzinom in 2008 ergab [77].

Glaeske und Schick Tanz haben die Daten von 915.062 im Jahr 2008 bei der GEK versicherte Männer ausgewertet (KK-GEK) [75]. In die Auswertung wurden alle Versicherten einbezogen, die mindestens einen Tag während des Jahres 2008 versichert waren und für die Informationen zum Wohnsitz-Bundesland und zum Alter vorhanden waren. Insofern unterscheidet sich diese Kassendatenanalyse von den anderen beiden Kassendatenanalysen, die eine stabile Versichertenpopulation aus den Jahren 2007 und 2008 betrachteten. Aus den Daten ambulanter Fälle wurden alle Datensätze mit ICD10 C61 (Prostatakarzinom) ausgewählt, die mit einer Diagnosesicherheit gesichert „G“, Verdacht „V“ oder Zustand nach „Z“ dokumentiert worden waren. Aus den stationären Daten wurden alle Datensätze ausgewählt, bei denen eine Haupt- oder Neben-Entlassungsdiagnose ICD10 C61 dokumentiert worden war. Die von durchgeführte Hochrechnung erfolgte altersadjustiert nach KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte nach Gesundheitsberichterstattung des Bundes) für 2004 und ergab für das Jahr 2008 eine Prävalenz von 931.000 Patienten mit Prostatakarzinom [75]. Der Einschluss von Verdachtsdiagnosen, Ausschluss-von- und Zustand-nach-Diagnosen führte zu deutlich höheren Zahlen im Vergleich zu den Prävalenzdaten vom Robert-Koch-Institut. Glaeske und Schick Tanz geben in ihrer Studie im Arzneimittelreport weitere Gründe für die erhöhte Prävalenz an [75]. Da in der Kassendatenanalyse KK-AS nur gesicherte ambulante und stationäre C61 Diagnosen ausgewertet wurden, hat die Agentur SGH-Consulting anhand der von Glaeske und Schick Tanz gemachten Angaben zu den Fallzahlen die Hochrechnung für die KK-GEK Auswertung entsprechend der Hochrechnung für die KK-AS Auswertung korrigiert. Danach hatten 10.247 Patienten eine gesicherte ambulante oder stationäre Prostatakarzinomdiagnose. Die Hochrechnung dieser 10.247 Patienten für 40,2 Millionen Männer in Deutschland ergab eine resultierende Prostatakarzinomprävalenz von 450.240 Patienten in 2008 [77].

Für die Analyse KK-BKK wurde eine stabile Versichertengruppe mehrerer Betriebskrankenkassen (BKK) ausgewertet, die im Jahr 2007 und 2008 versichert und für die Informationen zum Wohnsitz-Bundesland und zum Alter vorhanden waren [78]. Die ausgewertete Population dieser Krankenkasse wurde mit 728.166 versicherten Männern in 2008 angegeben. Mit 48% (zu 47% in der GKV) sind in der Versichertenstichprobe Männer leicht überrepräsentiert. Auch in der Altersstruktur zeigen sich Abweichungen. In den Altersgruppen bis einschließlich 54 Jahre sind die Versicherten der KK-BKK Stichprobe vergleichsweise stärker vertreten als in der gesamten GKV. In den oberen Altersgruppen ist die Versichertenstichprobe unterrepräsentiert. In dieser Stichprobe fanden sich 9.301 Patienten mit einer gesicherten ambulanten oder stationären C61 Diagnose im Jahr 2008. Hochgerechnet für 40,2 Millionen Männer in Deutschland, ergibt dies eine Prävalenz von 513.482 Patienten mit Prostatakarzinom in 2008 [78].

Wie bei der Auswertung von epidemiologischen Krebsregistern führt auch die Auswertung der beschriebenen Krankenkassendaten in der Regel zu einer Unterschätzung. Zum einen war der Altersdurchschnitt in den ausgewerteten Krankenkassendaten im Vergleich zur GKV-

Gesamtbevölkerung leicht unterdurchschnittlich, zum anderen wurden nur Patienten erfasst, die in 2008 auch beim Arzt oder im Krankenhaus vorstellig wurden. Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom schon diagnostiziert, die aber in 2008 nicht im GKV-System wegen ihres Prostatakarzinoms untersucht oder behandelt wurden, blieben in der Auswertung unberücksichtigt.

In den weiteren Berechnungen wurde zur Vereinfachung von einer Prävalenz in Höhe von 500.000 im Jahr 2009 ausgegangen.

### ***Inzidenz des Prostatakarzinoms***

Um eine angemessene Schätzung der Inzidenz des Prostatakarzinoms für Deutschland durchführen zu können, wurden von DR [76] sechs regionale Krebsregister-Datenbanken in Deutschland, welche die Bewertungskriterien der International Agency for Research on Cancer [81] erfüllten, ausgewählt (Krebsregister Bremen, Krebsregister Hamburg, Krebsregister Niedersachsen, Krebsregister Nordrhein-Westfalen – Regierungsbezirk Münster, Krebsregister Schleswig-Holstein und Krebsregister Saarland). Die Inzidenzraten wurden für den Zeitraum von 2000 bis 2006 erhoben. Für die Kalkulation wurden 5-Jahres-Altersgruppen (40-44 Jahre, 45-49 Jahre, ..., 80-84 Jahre und 85 Jahre und älter) gebildet. Die Berechnung der Inzidenz erfolgte aus der Gesamtzahl der inzidenten Prostatakarzinomfälle und der Gesamtzahl der Patientenjahre unter Risiko für jedes der angegebenen Jahre. Jede altersspezifische Inzidenzschätzung wurde von DR mit der zugehörigen Schätzung der Bevölkerungsgröße für Deutschland im Jahr 2010 (entsprechend der publizierten Bevölkerungsprojektion der UN) multipliziert [76].

Das Prostatakarzinom ist mit ca. 60.000 bis 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland [6],[1]. Das Auftreten des Prostatakarzinoms ist altersabhängig und tritt (in absoluten Zahlen) mit ca. 16.000 Neuerkrankungen am häufigsten bei 70-74 jährigen Männern auf (siehe Abbildung 3-3) bzw. altersstandardisiert mit 761 / 100.000 Fällen in der Altersgruppe der 75-79 Jährigen auf [76].

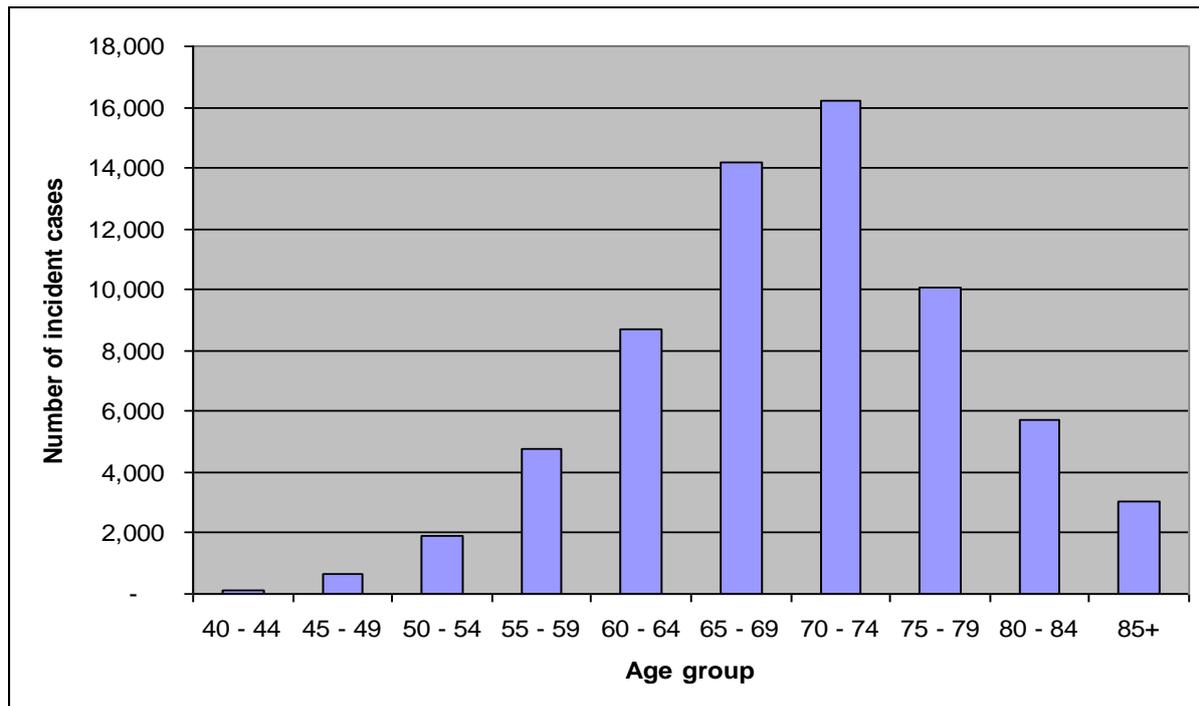


Abbildung 3-3: Inzidenz verteilt nach Altersgruppen

Die altersspezifische Inzidenz aus 2000-2006 wurde mit der korrespondierenden von der United Nations geschätzten Altersgruppe für 2010 multipliziert und nach Altersgruppen dargestellt (siehe Tabelle 3-I)[76].

Tabelle 3-I: Altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms der Jahre 2000 – 2006

<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>
40 – 44	2	0	0	0	0	0	4
45 – 49	11	14	16	14	14	18	18
50 – 54	47	54	54	52	56	60	60
55 – 59	149	182	210	190	171	176	176
60 – 64	316	404	448	425	448	412	412
65 – 69	532	593	719	663	594	613	613
70 – 74	694	829	910	825	795	742	742
75 – 79	839	866	969	836	792	761	761
80 – 84	902	949	858	763	705	698	698
85+	1109	1135	778	688	644	701	701

Aufgrund früherer Diagnosestellung (PSA-Screening) und verbesserter therapeutischer Maßnahmen nehmen seit den 80er Jahren sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz des Prostatakarzinoms kontinuierlich zu [6].

Ebenfalls ist ein Anstieg der absoluten Anzahl prostatakarzinombedingter Todesfälle zu beobachten. dagegen nimmt die altersstandardisierte Sterberate ab (Abbildung 3-4), was auf die demografische Entwicklung zurückzuführen ist. In 2004 verstarben in Deutschland 11.135 Männer an Prostatakrebs, etwa 25 % mehr als noch 1980. Altersstandardisiert jedoch sind die Sterberaten nach Zunahme in den 1980er-Jahren zuletzt deutlich zurückgegangen und lagen zuletzt unter dem Niveau von 1980 [74].

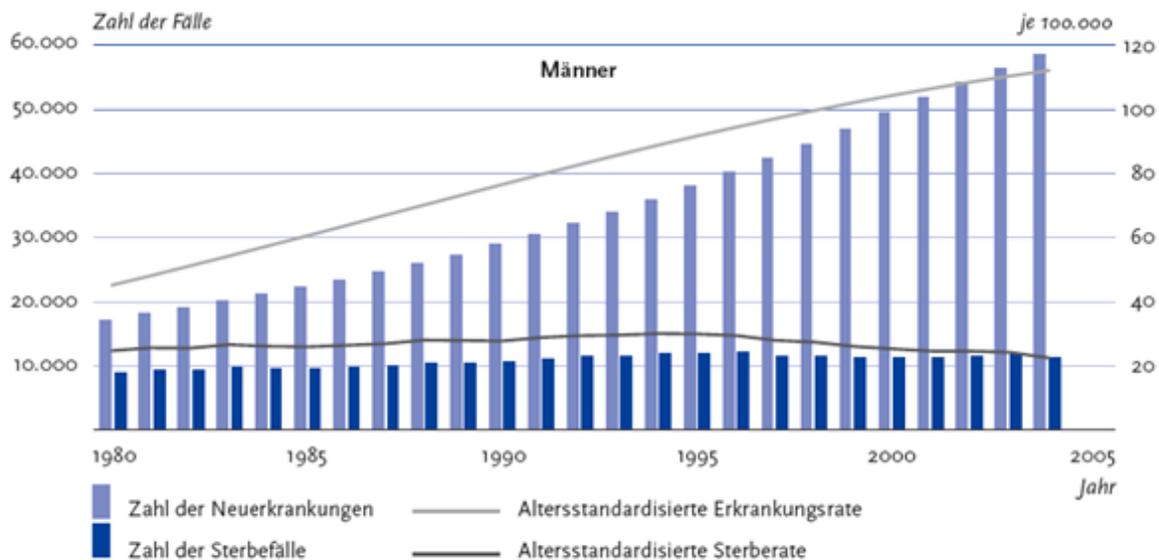


Abbildung 3-4: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle sowie altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Europastandard), Deutschland 1980 – 2004, ICD-10 C61 [74]

Zur Bestimmung der Prävalenz des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) für Männer, deren Erkrankung nach einer Therapie mit Docetaxel progredient ist, ist es zunächst notwendig, die Prävalenz der Patienten mit einer Metastasierung und einer Erstlinientherapie Docetaxel zu ermitteln.

### ***Prävalenz des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Docetaxel-Therapie***

Nach den derzeit gültigen S-3 Leitlinien für das Prostatakarzinom der Deutschen Gesellschaft für Urologie ist die Therapie des progredienten, androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms palliativ. Eine Änderung der antihormonellen Therapie oder eine zusätzliche Chemo- oder Steroidtherapie kann Symptome lindern; die Überlebenszeit wird dadurch nicht oder nur geringfügig verlängert. Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon zweimal täglich angeboten werden [13].

Nach diesen Leitlinien kommt Docetaxel bei Patienten mit androgenunabhängigem oder kastrationsresistentem Prostatakarzinom, wenn die Patienten bei einem guten Allgemeinzustand Symptome haben, in Frage. Anhand der epidemiologischen Studie (DR)

kann jedoch nur eine grundsätzliche Aussage zu der Gesamtzahl der Patienten in einem Stadium gemacht werden [76]. Wie viele der Patienten, die für eine Erstlinientherapie mit Chemotherapie in Frage kommen, einen guten Allgemeinzustand haben und wie viele Patienten das Angebot der Docetaxel-Therapie tatsächlich auch annehmen, wird in dieser Studie nicht beantwortet [76].

Epidemiologische Krebsregister dokumentieren das Krankheitsstadium anhand der TNM-Klassifikation der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC). Ein androgenunabhängiges oder kastrationsresistentes Prostatakarzinom kann anhand der TNM-Klassifikation nicht erkannt werden. Da Abirateronacetat erst bei Patienten mit einem kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom mit einem Therapieversagen während oder nach Docetaxel-Erstlinien-Therapie indiziert ist, hat wurde in der Analyse DR [76] die Prävalenz der Zielgruppe näherungsweise anhand der Überlebensraten von Patienten im Stadium IV M1+ bestimmt. Dazu wurde aus dem US-amerikanischen SEER Programm das mittlere Überleben aus der Anzahl der 10-Jahres Prävalenz-Fälle mit Prostatakarzinom im Stadium IV M1+ im Jahr 2010 ermittelt und durch die Anzahl der Inzidenzfälle geteilt. Das mittlere Überleben betrug demnach 3,8 Jahre für diese Patientengruppe [76].

Die jährliche Mortalität aufgrund des Prostatakarzinoms in Deutschland wurde in der Analyse DR für das Jahr 2010 mit ca. 11.568 Männer bestimmt [1,2]. Der ganz überwiegende Anteil der an einem Prostatakarzinom verstorbenen Männer weist erfahrungsgemäß einen fortgeschrittenen Krankheitsverlauf mit Metastasierung auf. In der epidemiologischen Studie DR wurde anhand der mittleren Überlebensdauer (3,8 Jahre) multipliziert mit der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität (11.568 pro Jahr) ca. 44.000 Fälle für das metastasierte Prostatakarzinom ermittelt [76]. In dieser Gruppe befinden sich somit auch die Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom.

Zur Überprüfung der in der epidemiologischen Studie (DR) errechneten Prävalenz wurde in den beiden beauftragten Kassendatenanalysen (KK-AS, KK-BKK) nach der Anzahl Patienten mit einer Metastasierung in der Diagnose gesucht.

In der Krankenkassendatenanalyse KK-AS konnten von den 4.752 Patienten mit Prostatakarzinom 366 (7,7%) Patienten zusätzlich noch mit einer Diagnose aus dem Bereich C76-C79 (bösartige Neubildung mit Angabe der Lokalisation oder sekundäre bösartige Neubildung) identifiziert werden. In der Krankenkassendatenanalyse KK-AS wurden insgesamt 384.507 versicherte Männer ausgewertet, sodass bei 40,1 Millionen Männern für das Jahr 2008 eine Prävalenz von 38.291 Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom errechnet wurde [77]. Dies kommt dem in der epidemiologischen Studie DR ermittelten Wert von 44.000 Patienten sehr nahe.

In der Krankenkassenanalyse KK-BKK wurde dagegen bei nur 4,5% (n = 448) der Prostatakarzinompatienten (n = 9.301) eine zusätzliche Diagnose C76-C80 (bösartige Neubildung mit und ohne Angabe der Lokalisation oder sekundäre bösartige Neubildung) ermittelt. Die Auswertung stammt von 728.166 versicherten Männern in 2008 was

hochgerechnet für 40,2 Millionen Männer in Deutschland eine Prävalenz von 24.732 Patienten in 2008 ergab, deutlich weniger als in den beiden anderen Analysen. Da die Prävalenz des Prostatakarzinoms im Bereich der anderen Datenanalysen lag, nur die Rate der Metastasierungen niedriger ausfällt, könnte eine Erklärung darin liegen, dass die Altersgruppen bis einschließlich 54 Jahre dieser Stichprobe vergleichsweise stärker vertreten als in der gesamten GKV waren und die Altersgruppen darüber unterrepräsentiert waren.

In der Krankenkassenanalyse KK-GEK machen Glaeske und Schicktanz keine Aussage über Patienten mit Prostatakarzinom und Metastasen [75].

Im Vergleich zu der epidemiologischen Studie DR könnte bei den Analysen der Krankenkassendaten eine Unterschätzung vorliegen, da nicht alle Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom in 2008 im GKV-System vorstellig gewesen sein müssen.

Die Auswertung des klinischen Krebsregisters (IQUO) mit Prostatakarzinompatienten, das von 345 niedergelassenen Urologen gespeist wird, ergab eine Rate von 4,7% Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom [79]. In dieser Datenbank wiesen im Jahr 2009 von den 14.949 dokumentierten Patienten mit Prostatakarzinom 796 Patienten eine Metastasierung auf. 207 Patienten hatten ein metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Unter der Annahme, dass dieses Krebsregister für die Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland repräsentativ ist, hätten von den ca. 500.000 Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland 26.624 in 2009 eine Metastasierung aufgewiesen, wobei 6.923 ein metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom hatten.

Für das Krankheitsbild des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) nach vorangegangener Docetaxel-Chemotherapie, der Indikation für die Zielpopulation, liegen epidemiologische Daten nur aus klinischen Registern vor. Daten von Krankenkassen und Krebsregistern erlauben keinen Rückschluss auf die Kastrationsresistenz des Tumors eines Patienten. Die Kastrationsresistenz des Tumors wird über einen Anstieg der PSA-Konzentration trotz Androgendeprivation ermittelt. Diese klinischen Daten werden nicht an die Krankenkassen oder Krebsregister übermittelt. Da es für dieses Krankheitsstadium auch keinen anderen Indikator in den Krankenkassendaten gibt, können diese Datenbanken lediglich Auskunft über Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom geben.

Auch eine direkte Einschränkung von Patienten mit Chemotherapie auf eine Docetaxel-Therapie ist anhand von Krankenkassendaten nur unzuverlässig zu leisten. Eine Docetaxel-Therapie muss in der Regel von Dienstleistern zubereitet werden und der Krankenkasse wird zur Abrechnung nicht die Pharmazentralnummer (PZN) von Docetaxel sondern lediglich eine generische PZN für eine Zytostatika-Zubereitung übermittelt. Die generische PZN ließ zum Zeitpunkt des Beobachtungszeitraumes der Analysen keinen Rückschluss auf die zubereitete Substanz zu. Somit können Prävalenz und Inzidenz für das metastasierte und kastrationsresistente Prostatakarzinom nach Docetaxel-Chemotherapie auf der Grundlage von Krankenkassendaten nur näherungsweise aus früheren Krankheitsstadien unter

Chemotherapie geschätzt werden. Diese Schätzungen müssen um Angaben aus klinischen Prostatakrebsregistern ergänzt werden.

In der Krankenkassendatenanalyse (KK-AS) hatten im Jahr 2008 insgesamt 153 Patienten (3,22%) eine Chemotherapie erhalten. Dies entspricht bei hochgerechnet 497.287 Patienten mit Prostatakarzinom 16.013 Patienten mit Chemotherapie in der Gesamtbevölkerung. Diese Chemotherapie wurde anhand der ICD-10 D61.1; D70.1; Z08.2; Z08.7; Z51.1 oder anhand der Gebührenordnungspositionen (GOP) 86501 aus Onkologie-Vereinbarungen oder spezifischen Budget-Ausnahmeziffer-Vereinbarungen nachgewiesen. Die Suche nach der Verordnung von antineoplastischen Substanzen anhand der ATC L01 führte nur bei 67 Patienten (hochgerechnet entsprechend 7.125 Patienten in der Gesamtbevölkerung) zu einem Treffer, wobei in nur einem Fall anhand der ATC L01 eine Verordnung von Docetaxel nachgewiesen werden konnte. Insofern muss der Hauptanteil der Docetaxel-Verordnungen bei den 8.888 Patienten mit Nachweis einer Chemotherapie-ICD-10 oder Chemotherapie-GOP ohne Nachweis einer ATC L01 Verordnung erfolgt sein [77]. Da möglicherweise auch andere Wirkstoffe aus der ATC Klasse L01 für Patienten mit Prostatakarzinom zubereitet werden, stellt diese Anzahl die Obergrenze der Patienten mit einer Docetaxel Therapie im Jahr 2008 bei dieser Krankenkasse dar.

In der Kassendatenanalyse KK-BKK war die Chemotherapierate etwas niedriger. In dieser Analyse wurden 9.301 Patienten mit Prostatakarzinomdiagnose C61 ausgewertet. Die Chemotherapie konnte im Jahr 2008 anhand der ATC L01 bei 145 Patienten und bei 85 Patienten anhand der PZN 9999092 für Chemotherapie-Zubereitungen identifiziert werden [78]. In dieser Analyse haben sich insgesamt 230 Patienten (2,47% von 9.301) oder hochgerechnet für 40,2 Millionen Männer 12.697 Patienten einer Chemotherapie in 2008 nach den gesuchten Indikatoren unterzogen. Erwartungsgemäß und entsprechend der KK-AS-Analyse, konnte auch hier anhand der ATC L01 Therapie kein Patient mit einer Docetaxel-Therapie identifiziert werden. Eine antineoplastische Substanz erhielten hochgerechnet 8.004 Patienten und Chemotherapie-Zubereitung hochgerechnet 4.692 Patienten in 2008.

In der KK-GEK-Analyse berichten Glaeske und Schicktanz 269 anhand des ATC L01 ermittelte Patienten mit Chemotherapie im Jahr 2008. Hochgerechnet für Deutschland haben demnach 11.817 Patienten eine Chemotherapie erhalten. Der Bericht macht keine Angaben zur Abrechnung von ambulanten Gebührenordnungspositionen oder zur Anzahl Prostatakarzinompatienten mit Chemotherapie-Zubereitungen. In diesem Bericht werden 2 Patienten mit einer Docetaxel-Therapie bei einem Prostatakarzinom erwähnt. Insofern ist davon auszugehen, dass es sich bei den 11.817 Patienten mit Chemotherapie um eine Unterschätzung handelt, weil anhand der ATC L01 eine Verordnung von Docetaxel nicht systematisch erfasst wird und andere Indikatoren für eine Chemotherapie nicht ausgewertet wurden [75].

In welcher Therapielinie die Chemotherapie verabreicht wurde, also Erst-, Zweit-, oder Drittlinientherapie, könnte anhand von Krankenkassendaten nur durch eine longitudinale Auswertung von mehreren Jahren sicher beantwortet werden.

Eine gezielte Suche nach Prostatakarzinom-Patienten mit einer Docetaxel-Therapie wurde mittels eines klinischen Registers (IQUO) durchgeführt. Das Register wird von 345 onkologisch erfahrenen Urologen gespeist und vom Interessenverband zur Qualitätssicherung der Arbeit niedergelassener Uro-Onkologen in Deutschland e.V. betrieben (näheres siehe Kapitel 3.2.5). In diesem Register waren für das Jahr 2009 insgesamt 14.949 Patienten mit Prostatakarzinom dokumentiert, die sich zu diesem Zeitpunkt in Behandlung befanden. Von diesen Patienten hatten 796 (4,7%) im Jahr 2009 in der Diagnose eine Metastasierung ausgewiesen, entsprechend hochgerechnet auf ca. 500.000 Prostatakarzinompatienten in Deutschland 26.624 Prostatakarzinom-Patienten mit Metastasen. Im selben Jahr konnte bei 411 Patienten eine Chemotherapie anhand der ATC L01 nachgewiesen werden, von denen 336 Patienten eine Docetaxel-Therapie erhalten hatten. 99 (29,5%) dieser Docetaxel-behandelten Patienten wiesen die Diagnose „metastasiert-kastrationsresistentes Prostatakarzinom“ auf [79]. Entsprechend hochgerechnet für Deutschland waren 13.746 Patienten mit Chemotherapie, von denen 11.238 eine Docetaxel-Therapie erhalten hatten. Für 3.311 Patienten, die eine Docetaxel-Therapie erhalten hatten, lag eine Dokumentation des metastasierten, kastrationsresistenten Stadiums des Prostatakarzinoms vor, wie es die Zulassung von Docetaxel vorsieht. Bei einem Teil der Patienten (70,5%) war entweder die Metastasierung oder die Kastrationsresistenz nicht in der Diagnose dokumentiert worden. Bei einem Teil der dokumentierten und erfassten Patienten ist auf Grund der klinischen Einschätzung und Verlaufs von einer Progression der Erkrankung auszugehen, ohne dass hierbei immer eine Beweisführung bezüglich z.B. der Metastasierung geführt worden ist. Die Indikation für eine Docetaxel basierte Therapie kann trotzdem gegeben sein (kastrationsresistentes symptomatisches Prostatakarzinom nach versagender Androgenentzugstherapie [13]. Dies entspricht auch dem klinischen Alltag. Die Symptome und die erhobenen sonstigen Befunde lassen eine Therapie zu. Ein Abwarten, bis auch in bildgebenden Verfahren die Metastasierung zweifelsfrei gesichert werden kann, könnte möglicherweise die Prognose und den Verlauf der Patienten auf Grund der Zunahme der Tumormasse in nicht vertretbarer Weise verschlechtern (Persönliche Kommunikation Dr. Götz Geiges, Berlin und [82,83]).

Bei der Auswertung von Krankenkassendaten und Registern ist zu bedenken, dass diese Datenbanken nur bis zu einem gewissen Grad repräsentativ sein können. In der GKV betrug der Anteil Männer an den Versicherten 47% im Jahr 2008. Hier unterscheiden sich die drei untersuchten Krankenkassenpopulationen. Der Anteil der Männer in der Analyse KK-GEK betrug 40,9%, in der Analyse KK-BKK 48% und in der Analyse KK-AS 47,4%. Das Durchschnittsalter lag bei allen drei Krankenkassen etwas unter dem Durchschnitt der Gesamtpopulation. Insofern ist bei allen drei Krankenkassenpopulationen aufgrund des unterdurchschnittlichen Alters der Männer von einer leichten Unterschätzung der bestimmten Prävalenzen auszugehen. Bei der KK-BKK-Analyse lag zusätzlich eine Unterrepräsentation oberen Altersgruppen vor. Zumindest bei dieser Kassendatenanalyse gibt es deshalb einen Hinweis darauf, dass bei diesen Männern mit Prostatakarzinom von einer Unterschätzung auszugehen ist. Das unterschiedliche Geschlechtsverhältnis in den Krankenkassendaten hat keinen Einfluss auf die Prävalenz, da die Hochrechnung jeweils nur für Männer erfolgte.

Eine weitere Unterschätzung könnte vorliegen, da keine der zitierten Datenbankanalysen Angaben zur Abrechnung von Operationen- und Prozeduren-Codes (OPS-Codes) für Chemotherapie macht. Insofern könnte eine ausschließlich in Kliniken erfolgte Chemotherapie nicht erfasst worden sein.

### ***Häufigkeit (Anzahl behandelbarer Patienten) des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Docetaxel-haltiger-Therapie***

Die in Deutschland ermittelte Todesrate für das Prostatakarzinom von 11.568 im Jahr 2010 kann grundsätzlich dafür genutzt werden, näherungsweise die Anzahl der für eine Chemotherapie geeigneten Patienten zu ermitteln [76] (siehe Tabelle 3-J). Die epidemiologische Studie DR macht keine Angaben dazu, ob die Patienten für eine Docetaxel-haltige Therapie geeignet sind. Der Anteil der Patienten, die eine Zweit- und Drittlinienchemotherapie erhalten wird durch den Anteil der Patienten beeinflusst, die eine Erstlinientherapie tatsächlich erhalten haben. Für den Bericht von DR wird die Annahme getroffen, dass von den Patienten die für eine Therapie in Frage kommen, 98% eine Chemotherapie erhalten. Dies stellt jedoch eine Überschätzung dar; aus den Daten des klinischen Registers (IQUO) geht hervor, dass nur ca. 50% aller Patienten, welche die Diagnose mCRPC tragen, eine Chemotherapie erhalten [79].

Tabelle 3-J: Ermittelte Anzahl Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland, die in 2010 für eine der Prostatakarzinomtherapielinien in Frage kommen. Übersetzung nach [76].

<b>Therapielinie</b>	<b>Anzahl in 2010</b>
Neu diagnostiziert im Stadium I-II	42,130
Neu diagnostiziert im Stadium III	16,910
Biochemisch diagnostizierter Rückfall	18,515
Nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes PC	20,078
Erstlinientherapie bei metastasiertem, kastrationsresistentem PC	11,568
Zweitlinientherapie bei metastasiertem, kastrationsresistentem PC	10,203
Drittlinientherapie bei metastasiertem, kastrationsresistentem PC	2,423

Die Analyse KK-AS zeigt, dass in Deutschland in 2008 für bis zu 16.013 Prostatakarzinompatienten eine Chemotherapie abgerechnet wurde. Bei 7.125 dieser Patienten fand sich kein Hinweis auf eine Therapie mit Docetaxel. Bei den verbleibenden 8.888

Patienten kann mangels Indikators keine Aussage zu einer Docetaxel-Therapie gemacht werden, obwohl in dieser Gruppe die Docetaxel-Therapie verordnet worden sein muss. In der Analyse KK-BKK bestand die Gruppe, in der Docetaxel verordnet worden sein musste, aus 4.692 Patienten.

Anhand des klinischen Krebsregisters IQUO konnte bei ca. 11.238 Patienten die Verabreichung von Docetaxel in 2009 nachgewiesen werden. Bei 3.311 dieser Patienten lag als Diagnose ein metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom vor. Diese 3.311 Patienten würden in die Zielgruppe von Abirateronacetat fallen. Die verbleibenden 7.927 mit dokumentierter Docetaxel Vorbehandlung erfüllen formal die Definition der Zielpopulation nicht in vollem Umfang. Wie oben beschrieben ist jedoch anzunehmen, dass diese Patienten sich zumindest teilweise in dem Stadium der Metastasierung und Kastrationsresistenz befinden

Die Anzahl Patienten mit einer Docetaxel-Therapie bei einem Prostatakarzinom kann nach Krankenkassendaten zwischen 4.692 (KK-BKK) und 8.888 (KK-AS) Patienten liegen und nach Krebsregisterdaten (IQUO) je nach Diagnose zwischen 3.311 und 11.238. Es wird deshalb ein Mittelwert gebildet und von 7.000 Patienten mit einem Prostatakarzinom unter Docetaxel-Therapie im Jahr 2009 ausgegangen.

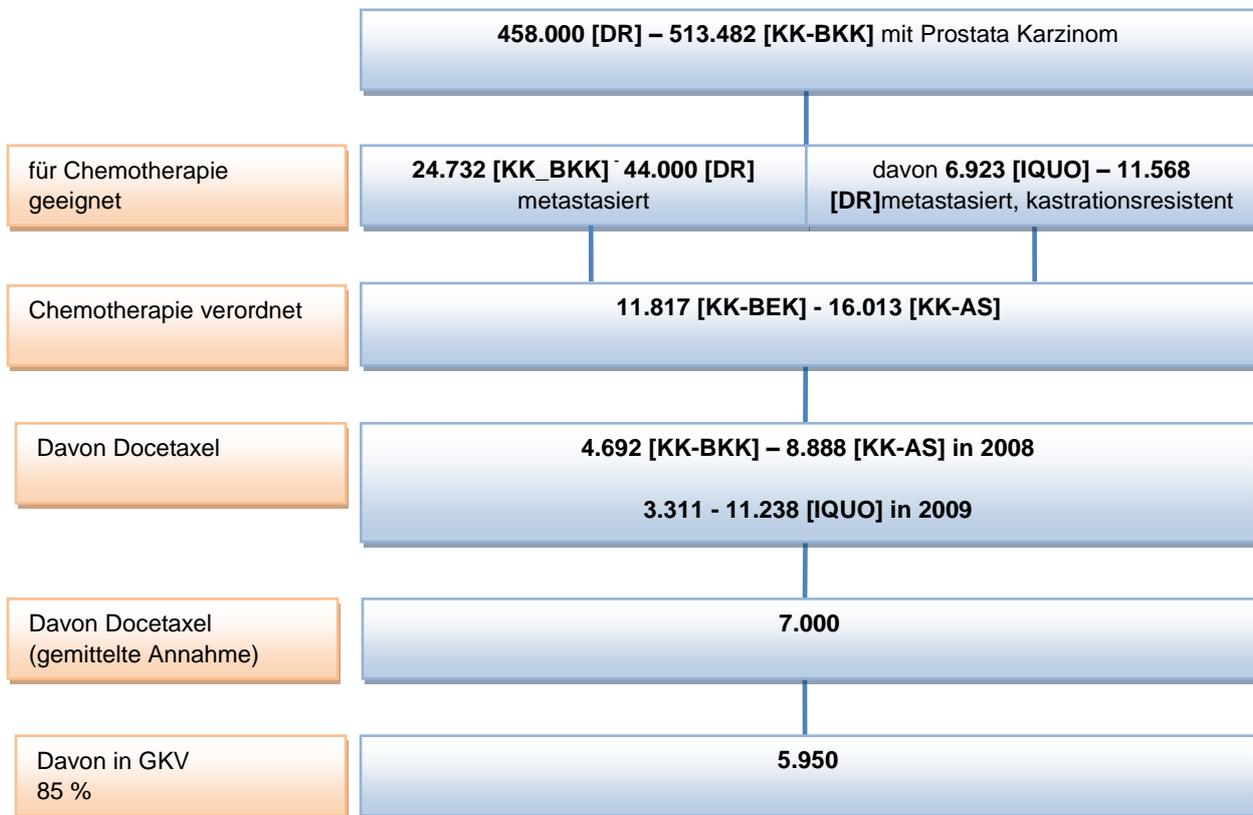


Abbildung 3-5: Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen der Vorstadien und Behandlungen für das Jahr 2009.



*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

<< Die Prävalenz des Prostatakarzinoms nahm zwischen 1990 und 2004 um 150% zu [1]. Daraus lässt sich eine jährliche Zunahme von 7% ableiten. Die Sterberate blieb im gleichen Zeitraum annähernd konstant und schwankte zwischen 11.000 und 12.000 pro Jahr (Abbildung 3-6 und Abbildung 3-7). Aufgrund mangelnder epidemiologischer Daten für das mCRPC muss davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz des mCRPC aufgrund der gleichbleibenden Sterberate nicht zugenommen hat. Dies bedingt dann auch eine gleichbleibende Anzahl an Patienten, die jährlich eine Docetaxel-haltige Therapie erhalten.

Für die Inzidenz des Prostatakarzinoms wurde zwischen 1980 und 2004 eine Zunahme um 150% beobachtet [1]. Dies entspricht einer jährlichen Steigerungsrate von ca. 4%. Auch bei der Inzidenz muss aufgrund der gleichgebliebenen Sterberate angenommen werden, dass die Inzidenz für das mCRPC nicht zunimmt.

**Verlauf der altersstandardisierten Erkrankungsraten (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität) für Prostatakrebs 1970 bis 2001 (Europastandard)**

Quelle: Krebs in Deutschland, 5. Ausgabe, GEKID e.V. mit dem Robert Koch-Institut (2006)

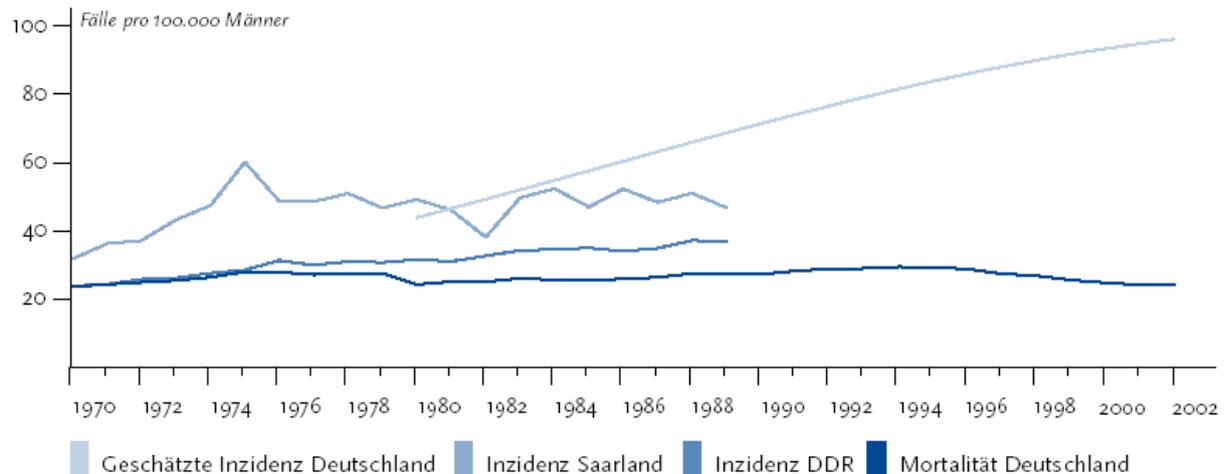


Abbildung 3-6: Verlauf der alterstandardisierten Erkrankungsraten (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität) für Prostatakrebs 1970 bis 2001 (Europastandard) [84]

Die Daten des SEER-Programms aus den USA zeigen ebenfalls einen Anstieg der Neuerkrankungsrate ab 1986, dem Zeitpunkt der Zulassung des PSA-Tests zur Verlaufskontrolle während der Prostatakrebsbehandlung. Die Raten erreichten Anfang der 1990er Jahre ein Maximum und sanken bis 1995 auf ein bis jetzt konstantes, aber im Vergleich zurzeit vor der Einführung des Tests um etwa 20% höheres Niveau (Daten bis 2001 verfügbar). Die Sterblichkeit stieg ebenfalls von 1986 bis 1992 deutlich an, um dann kontinuierlich abzufallen. Im Jahr 2001 lag die Sterblichkeit in den USA ca. 15% unter dem Niveau von 1986 [84].

Da aus den verfügbaren bevölkerungsbezogenen Daten keine individuellen Verläufe nachvollziehbar sind, können die Ursachen der Senkung der Mortalität aus methodischen Gründen bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Als Ursachen kommen Verbesserungen der Therapiemöglichkeiten sowie eine Verbesserung der Heilungschancen durch häufigere Entdeckung von Tumoren in früheren Stadien mit frühzeitigem Behandlungsbeginn in Frage. Ob mit der Bestimmung des Tumormarkers PSA als einem Parameter der Krebsfrüherkennung die Mortalitätsrate gesenkt werden konnte oder nur die Nachweisquote weniger aggressiver Prostatakarzinome erhöht wird, wird derzeit kontrovers

diskutiert und kann erst nach Vorliegen entsprechender Studienergebnisse abschließend beurteilt werden. In dieser Kontroverse spielt auch eine aus Autopsiestudien bekannte Tatsache eine wesentliche Rolle: Je nach Altersgruppe wird bei etwa einem bis zu zwei Drittel der Verstorbenen ohne vorangegangene klinische Symptomatik ein Prostatakarzinom gefunden. Für 85-Jährige liegt dieser Anteil bei bis zu 85%. Die Sterberate aufgrund eines Prostatakarzinoms ist in den vergangenen 15 Jahren jedoch relativ stabil geblieben (siehe Abbildung 3-7) [6].

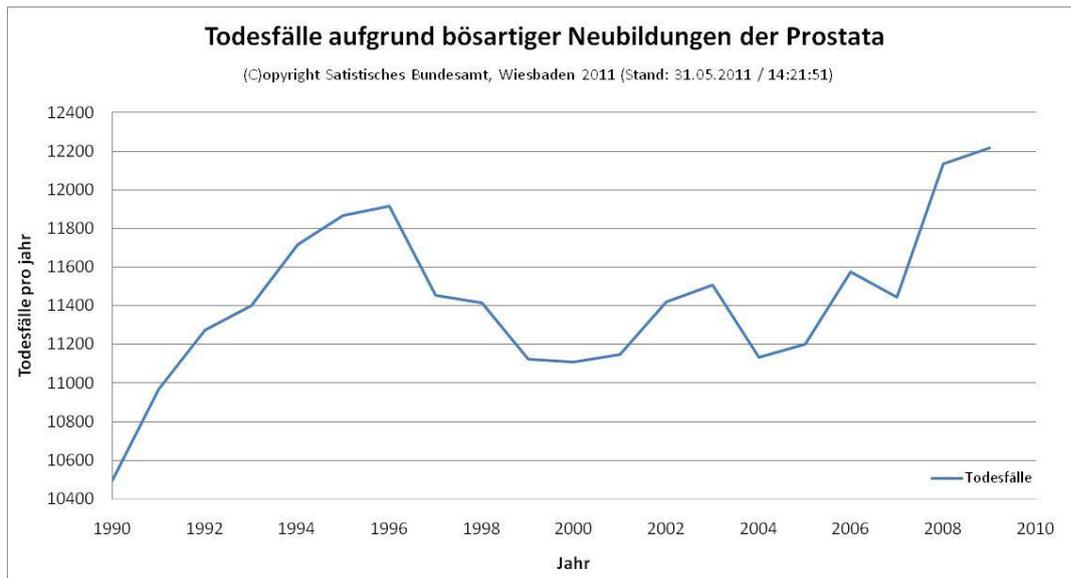


Abbildung 3-7: Prostatakarzinombedingte Todesfälle pro Jahr von 1990 bis 2009 [85]

Tabelle 3-K: Änderung der Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland über die nächsten 5 Jahre

<b>Jahr</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>Inzidenz</b>
2010	535.000	65.000
2011	572.450	67.600
2012	612.521	70.304
2013	655.397	73.116
2014	701.274	76.040
2015	750.363	79.082

Tabelle 3-L: Änderung der Prävalenz des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) und der Mortalität in Deutschland über die nächsten 5 Jahre nach 2010.

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl Patienten, die jährlich Docetaxel erhalten</b>	<b>Mortalität [85]</b>
2010	7000	12.200
2011	7000	12.200
2012	7000	12.200
2013	7000	12.200
2014	7000	12.200
2015	7000	12.000

&gt;&gt;

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 2011</b>
Zytiga®	5.950 Männer

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

<< Der eindeutige Nachweis einer Docetaxel-Therapie bei Patienten mit Prostatakarzinom konnte nur anhand des klinischen Krebsregisters IQUO für Patienten mit Prostatakarzinom geführt werden. Danach hatten 11.238 Patienten in 2009 eine Therapie mit Docetaxel erhalten, von diesen war für 3.311 Patienten die Metastasierung und Kastrationsresistenz dokumentiert. Anhand der Kassendaten konnte eine Population von 4.692–8.888 Prostatakarzinompatienten mit Chemotherapie in 2008 identifiziert werden, für die eine Docetaxel-Therapie nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Grundlage für die Berechnungen der Zielpopulation bildet ein gemittelter Wert von 7.000 Patienten mit einer Docetaxel-Therapie im Jahr 2009.

In der Bundesrepublik Deutschland sind von den 81,8 Millionen Einwohnern [85] 69,5 Millionen Personen bei der GKV-Versicherte oder GKV-Mitglieder [86]. Daraus lässt sich folgern, dass im Durchschnitt 85 % der Bevölkerung in der GKV versichert sind. Demnach

haben 5.950 Patienten in 2009 eine Docetaxel-Erstlinientherapie beim Prostatakarzinom zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung bekommen.

Obwohl die Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms in den vergangenen Jahren kontinuierlich zugenommen hat, ist die Sterberate dennoch annähernd konstant geblieben. Ob eine frühzeitigere Diagnose oder eine verbesserte Therapie für die konstante Sterberate bei steigender Prävalenz und Inzidenz verantwortlich ist, konnte bisher nicht gezeigt werden. Er wird deshalb davon ausgegangen, dass die Zielpopulation von 5.950 Patienten über die nächsten Jahre konstant bleibt. >>

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Abirateronacetat	Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage; Vergleichstherapie ist Prednison)	erheblich	4463
Abirateronacetat	Patientenkollektiv B: (eignet sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Re-Therapie).	beträchtlich	1487

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

<< Die Anzahl der Patienten in der Abirateronacetat-Zielpopulation, d.h. Patienten die eine Erstlinientherapie mit Docetaxel erhalten haben, ergibt sich aus den Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz (siehe Abschnitt 3.2.3, Abbildung 3-5)

Diese Patienten verteilen sich im Verhältnis 3:1 (75% zu 25%) auf die in Abschnitt 3.1.2 definierten Patientenkollektive A und B. Somit fallen von den 5950 Patienten der Zielpopulation 4463 Patienten in Kollektiv A und 1487 in Kollektiv B.

Patienten im Kollektiv A kommen aufgrund des Auftretens von Unverträglichkeiten gegen Docetaxel oder aufgrund des Auftretens einer Resistenz gegen Docetaxel für eine Re-Therapie mit Docetaxel nicht in Frage. Für dieses Patientenkollektiv existiert eine Behandlungslücke. Vergleichstherapie ist Prednison, Prednisolon oder Dexamethason.

Patienten im Kollektiv B haben auf eine Docetaxel-Therapie angesprochen und einen Progress erst 3 Monate oder später nach Beendigung der Docetaxel-Therapie erlitten, es bestehen keine Toxizitäten gegenüber Docetaxel. Diese Patienten eignen sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie. Vergleichstherapie ist in diesem Fall die Docetaxel-Re-Therapie.

Zur Ermittlung der Patientenanteile, die während oder nach einer Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel einen Progress erleiden, wurde die in Kapitel 3.2.2 beschriebene zusätzlich durchgeführte systematische Literaturrecherche zur Wirksamkeit der in der Indikation mCRPC zugelassenen Wirkstoffe herangezogen. Dabei wurden randomisierte und nicht-randomisierte Studien mit Docetaxel in der Erst- und Zweitlinientherapie gesichtet, die Angaben zum Progress nach Erstlinientherapie mit Docetaxel lieferten.

Die Durchsicht der identifizierten Quellen bezüglich „Ansprechen“ (response) und „nicht-Ansprechen“ (non-response) auf Docetaxel lieferte Angaben zu den prozentualen Patientenanteilen der jeweiligen Kollektive [38,49,87-94]. Die bei der Bestimmung des „Ansprechens“ bzw. „nicht-Ansprechens“ auf Docetaxel angewandten Erhebungskriterien waren aber bezüglich Methodik (z.B. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) bzw. Ansprechen des PSA-Wertes) und Dauer des gewählten Beobachtungszeitraumes nach der letzten Docetaxel-Gabe (2 Wochen bis 3 Monate) uneinheitlich, wodurch der Patientenanteil in den beiden Kollektiven erheblich variiert.

Zur Identifizierung des Patientenanteils in den Patientenkollektiven wurde in der Literatur und weiteren Quellen nach Subpopulationen mit den oben beschriebenen Charakteristika gesucht. In der Literatur finden sich keine exakten Informationen zum relativen Patientenanteil der einzelnen Patientenkollektive in der Zielpopulation; lediglich die Studie von De Bono et al. [38] lieferte Angaben zum relativen Anteil der Patientenpopulationen im Verhältnis zum Zeitpunkt des Progresses nach der letzten Docetaxel-Gabe. Eine Schätzung ist jedoch bei Betrachtung folgender Studien möglich:

- Tannock 2004 [49]: In der Zulassungstudie für die Erstlinientherapie von Docetaxel sind folgende Patientenanteile detailliert:
  - 46% konnten die Erstlinientherapie mit Docetaxel vollständig und wie geplant beenden (10 Zyklen Docetaxel in einer Standard-Dosierung von 75mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen). Diese Patienten sind den Patientenkollektiven 1 und 2 zuzuordnen, da der Zeitpunkt des Progresses (>3 Monate oder <3 Monate nach Komplettierung der Docetaxel-Therapie) nicht bekannt ist. Das Verhältnis der Verteilung ist in der Publikation nicht eruierbar dargestellt.
  - 11% der Patienten im Docetaxel (3 Wochen)-Arm beendeten die Therapie aus Gründen der Toxizität. Diese Patienten verteilen sich auf beide Patientenkollektive 1 und 2. Das Verhältnis der Verteilung ist in der Publikation nicht eruierbar dargestellt.
  - 38% Patienten im Docetaxel (3 Wochen)-Arm erlitten einen Progress während der Docetaxeltherapie und beendeten deshalb frühzeitig die Therapie. Diese Patienten sind dem Patientenkollektiv 2, den Docetaxel-Versagern, zuzuordnen.
  
- De Bono 2010 [38]: In der Zulassungsstudie für Cabazitaxel sind die Baseline-Charakteristika und Behandlungshistorie der Patienten in der Intention-to-Treat (ITT) Population genannt:
  - 24% bzw. 27% der ITT-Population des Mitoxantron- bzw. Cabazitaxel-Arms erlitten einen Progress  $\geq 3$  Monate nach der letzten Docetaxelbehandlung (Patientenkollektiv B)
  - Insgesamt 76 % bzw. 72% der ITT-Population des Mitoxantron- bzw. Cabazitaxel-Arms erlitten während (28% bzw. 30%) oder weniger als 3 Monate nach (48% bzw. 42%) der letzten Docetaxelgabe einen Progress (Patientenkollektiv A)
  - Insgesamt 29% bzw. 31% der ITT-Population des Mitoxantron- bzw. Cabazitaxel-Arms haben vor der Cabazitaxel-Therapie bereits zwei oder mehr Chemotherapieregime erhalten; insgesamt je 13% bzw. 16% hatten zwei oder mehr vorherige Docetaxel-haltige Therapien erhalten. Diese Patienten sind Teil der Patientenkollektive A und B, das Verhältnis der Verteilung ist in der Publikation nicht eruierbar dargestellt.

- COU-AA-301 Studie [95]: In der Zulassungsstudie zu Abirateronacetat wurden im Rahmen des Eingangs-Screenings die Anzahl der vorhergehenden Chemotherapien abgefragt (Randomisierungsdaten). Als Spezifizierung wurde auch der Grund der Beendigung der vorangegangenen Chemotherapien erfasst. Für das vorliegende Nutzendossier hat Janssen-Cilag Deutschland bei dem Abirateron-Produkt-Entwicklungsteam von Johnson&Johnson eine Reanalyse angefordert, mit der Bitte, die Gründe für die Beendigung der vorangegangenen Chemotherapien für die ITT-Population aufzulisten. Da alle in die COU-AA-301 Studie eingeschlossenen Patienten vor Beginn der Abirateronacetat-Therapie wenigstens eine Docetaxeltherapie erhalten hatten, lagen die angeforderten Daten (Gründe zur Beendigung der Docetaxeltherapie) von allen Patienten vor:
  - 37% der Patienten hatten vor Studienbeginn eine Docetaxel-haltige Chemotherapie vollständig und wie geplant beendet. Diese Patienten sind den Patientenkollektiven A und B zuzuordnen, da der Zeitpunkt des Progresses (>3 Monate oder während und <3 Monate nach Komplettierung der Docetaxel-Therapie) nicht bekannt ist. Das Verhältnis der Verteilung ist nicht eruierbar.
  - 12% der Patienten beendeten die Docetaxeltherapie aus Toxizitätsgründen. Diese Patienten sind dem Patientenkollektiv A zuzuordnen.
  - 45% bzw. 46% des Abirateronacetat- bzw. des Placebo-Arms beendeten die Docetaxeltherapie aufgrund einer Progression der Erkrankung frühzeitig. Diese Patienten sind dem Patientenkollektiv A zuzuordnen.
  - 5,5% der Patienten hatten andere Gründe, die Docetaxeltherapie frühzeitig zu beenden. Diese Patienten verteilen sich auf die Kollektive A und B. Das Verhältnis ist nicht eruierbar.
- Der Interessenverband zur Qualitätssicherung der Arbeit niedergelassener Uro-Onkologen (IQUO) in Deutschland e.V. führt das derzeit größte klinische Register mit Prostatakarzinompatienten in Deutschland. Die Mitglieder des IQUO haben sich in ihrer Satzung zur einheitlichen Dokumentation von Behandlungsabläufen verpflichtet, um die kontinuierliche Qualitätssicherung und -steigerung in den Praxen der Mitglieder aktiv zu unterstützen. Der größte Anteil der Prostatakarzinompatienten in Deutschland befindet sich in der Versorgung in den Praxen der IQUO-Mitglieder. Eine Analyse des IQUO-Registers hat 225 Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom identifiziert, die in den Jahren 2006 bis 2011 ihre erste Docetaxel-haltige Chemotherapie beendet haben [96]. Von diesen 225 Patienten erhielten 33% der Patienten eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel. Es liegen jedoch keine Angaben dazu vor, mit welchem zeitlichen Abstand zur Beendigung der Erstlinientherapie mit Docetaxel die Wiederaufnahme der Therapie

mit Docetaxel begonnen wurde. Es ist also unklar, ob diese Patienten einen frühen Progress erlitten hatten und somit für eine Re-Therapie mit Docetaxel nicht primär geeignet waren.

Zusammengefasst lässt sich aus den dargestellten Studiendaten und den Daten aus dem Versorgungsalltag schließen, dass ca. 25% der Patienten derzeit eine Wiederaufnahme einer Therapie mit Docetaxel im Sinne einer Zweitlinientherapie angeboten werden könnte. Dies entspricht insbesondere den Angaben aus der Studie von de Bono et. al. [38]. Die Zweckmäßigkeit dieser Re-Therapie mit Docetaxel ist jedoch umstritten [97] (siehe Abschnitt 3.2.2). Für ca. 75% der Patienten, die eine Erstlinientherapie mit Docetaxel abgeschlossen haben kommt eine Wiederaufnahme der Docetaxeltherapie aufgrund von Unverträglichkeiten oder Resistenzen gegenüber Docetaxel nicht infrage. Für diese Patienten stellt eine Behandlung mit Abirateronacetat eine sinnvolle und zweckmässige Therapiealternative dar.>>

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

<< Zur Informationsbeschaffung wurden mehrere systematische Literatursuchen durchgeführt.

Für die Identifikation der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Abirateronacetat wurde zwischen dem 01.04.2011 und 19.04.2011 eine systematische Literaturrecherche nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin in den Literaturdatenbanken des DIMDI durchgeführt. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht und die identifizierten Quellen qualitativ beurteilt. Am 15. Juli 2011 wurde diese Literaturrecherche aktualisiert. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion der Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der ersten Beratungsunterlage vom 13.05.2011 zu entnehmen [Janssen-Cilag: G-BA-Beratungsunterlage Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Abirateronacetat bei der Behandlung des metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) nach vorangegangener taxanhaltiger Chemotherapie, 13.05.2011] [98], die in Modul 5 beigelegt ist. Eine zusammenfassende Darstellung wird in der 2. Beratungsunterlage vom 28.07.2011 gegeben [Janssen-Cilag.-Beratungsunterlage - Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Abirateronacetat bei der Behandlung des metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) nach vorangegangener taxanhaltiger Chemotherapie, 28.07.2011] [99], die ebenfalls Modul 5 beigelegt ist.

Für die Recherche wurden auf der Datenbankplattform DIMDI folgende Datenbanken durchsucht: für Behandlungsleitlinien MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS

Previews, Derwent Drug File und SciSearch; für RCT, Beobachtungsstudien und weitere klinische Studien MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Cochrane Library mit Cochrane Central Register of Controlled Trials und NHS Economic Evaluation Database sowie Derwent Drug File und SciSearch; für systematische Reviews oder Meta-Analysen oder HTAs MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Cochrane Library mit Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database; sowie Derwent Drug File, DAHTA und SciSearch. Die bibliografische Recherche umfasste RCTs, non-RCTs, Systematische Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessments und Leitlinien. Bei der Suche wurde eine Spracheinschränkung auf Englisch und Deutsch vorgenommen. In Bezug auf das Publikationsdatum wurde die Suche für Behandlungsleitlinien, RCTs, Beobachtungsstudien und weitere Interventionsstudien (non-RCTs) auf den Zeitraum 2006-2011 limitiert, die Suche für Systematische Reviews, Meta-Analysen und Health Technology Assessments auf den Zeitraum 2010-2011. Jede Datenbank wurde einzeln mit einer individuell angepassten, sensitiven Suchstrategie unter Verwendung validierter Filter (soweit verfügbar) durchsucht. Die vollständigen Suchstrategien sind im Anhang A der Beratungsunterlage vom 28. Juli 2011 dokumentiert, die Modul 5 beigelegt ist.

Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening anhand der unten angeführten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin geprüft. Die Selektion wurde generell bei allen Schritten jeweils von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Publikationen, die abschließend als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Die Selektion der Publikationen folgte vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien, angepasst an den jeweiligen Studientyp.

Bei der Auswahl relevanter Quellen wurden folgende Haupt-Selektionskriterien angewandt: damit eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen werden kann, muss das Medikament eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben, Medikamente ohne entsprechende Zulassung wurden ausgeschlossen. Artikel mit Fokus auf Erstlinien-Chemotherapie oder chemotherapie-naive Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen. Lokal fokussierte und organspezifische Therapien (z.B. Brachytherapie, Radiotherapie, Radionuklide) wurden aus der Suche ausgeschlossen, da in der Indikation mCPRC vorwiegend medikamentöse Therapien zum Einsatz kommen [13].

Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-M, Tabelle 3-N, Tabelle 3-O) aufgeführt:

Tabelle 3-M: Ein- und Ausschlusskriterien (Leitlinien)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Behandlung von mCRPC
E2	Zweitlinientherapie
E3	Konsensus
E4	Leitlinien
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Fokus auf Erstlinientherapie
A2	Screening, Früherkennung oder Prävention
A3	Fokus auf PSA
A4	Diagnostik
A5	Benignes Prostatasyndrom
A6	Biopsieentnahme / -präparation
A7	Radiotherapie
A8	Brachytherapie
A9	Prostatektomie
A10	Histologische oder makroskopische Bewertung
A11	Leitlinienentwicklung
A12	Einstufung nach Gleason
A13	Hormonspiegel
A14	MRI
A15	kein mCRPC
A16	Evaluation einer Leitlinie
A17	Publikation zu einer Leitlinie oder einem Review
A18	Bericht über Konsensus-Konferenz
A19	Konferenzabstrakt, Brief, Meinung
A20	Frühere Publikation oder ältere Version
A21	Keine Leitlinie
A22	Chirurgie

Tabelle 3-N: Ein- und Ausschlusskriterien (RCTs)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Behandlung des mCRPC
E2	Zweitlinientherapie
E3	RCT
E4	Volltext
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Fokus auf Erstlinientherapie
A2	Phase 1 (Publikation vor 2009)
A3	Phase 2 (Publikation vor 2010)
A4	Chemotherapie-naive
A5	Nachweislich metastasenfrem
A6	Radiotherapie
A7	Brachytherapie
A8	Konferenzabstrakt, Brief, Meinung
A9	Immunotherapie
A10	Vor 2006 veröffentlicht
A11	Kein RCT
A12	Fokus liegt nicht im Interesse (prognostischer Faktoren, Prädiktoren)
A13	Systematischer Review
A14	kein mCRPC

Tabelle 3-O: Ein- und Ausschlusskriterien (non-RCTs)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Behandlung des mCRPC
E2	Zweitlinientherapie
E3	Kein RCT
E4	Volltext
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	RCT
A2	Fokus liegt nicht im Interesse (Untersuchung bezüglich prognostischer Faktoren, Prädiktoren, Biomarker)
A3	Fokus auf Erstlinientherapie
A4	Medikament
A5	Immunotherapie
A6	Konferenzabstrakt, Brief, Meinung
A7	Fokus auf PSA
A8	kein mCRPC
A9	Phase I oder II
A10	Radiotherapie
A11	Duplikate
A12	Studiendesign
A12	Asiatische Studienpopulation

Die Auswertung der RCTs, non RCTs und Beobachtungsstudien basierte auf den Vorgaben des Dossiers zur Nutzenbewertung. In einem ersten Schritt extrahierten zwei Reviewer unabhängig voneinander systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen. In einem zweiten Schritt erfolgte ein Abgleich der Extraktion und Bewertung.

Die detaillierten Beschreibungen der Informationsbeschaffung, Selektion und Ergebnisse der Bewertung finden sich in den Anhängen A, B und C der Beratungsunterlage vom 28. Juli 2011, die Modul 5 beigelegt ist.

In einer weiteren Recherche nach Daten zur Wirksamkeit von Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin und Cabazitaxel wurde eine systematische Literaturrecherche nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin in den Literaturdatenbanken des DIMDI durchgeführt. Der Fokus lag dabei auf Daten zur Wirksamkeit in der Zweitlinientherapie nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Chemotherapie. Die Recherche umfasste RCTs, non-RCTs, Systematische Reviews, Meta-Analysen sowie Health Technology Assessments und wurde am 14.08.2011 (RCTs) bzw. 29.08.2011 (systematische Reviews und non-RCTs) durchgeführt.

Für die Recherche wurden auf der Datenbankplattform DIMDI folgende Datenbanken durchsucht:

Für RCTs und non-RCTs: MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Cochrane Library mit Cochrane Central Register of Controlled Trials und NHS Economic Evaluation Database, sowie Derwent Drug File und SciSearch.

Für systematische Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessments: MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Cochrane Library mit Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database; sowie Derwent Drug File, DAHTA und SciSearch.

Bei der Suche wurde eine Spracheinschränkung auf Englisch und Deutsch vorgenommen. In Bezug auf das Publikationsdatum wurde die Suche auf den Zeitraum 1998-2011 limitiert. Diese Limitierung wurde vorgenommen, da die Patientenpopulation der einzuschließenden Studien bereits eine vorangegangene Docetaxel-haltige Behandlung aufweisen muß. Die FDA erteilte Docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>) die Zulassung für Prostatakrebs im Jahr 2004. Um alle relevanten Studien vor der Zulassung von Docetaxel zu erfassen, wurde der Zeitraum 1998 und Folgejahre berücksichtigt. 1998 wurde gewählt, da in einer Versuche ohne Limitierung Docetaxel in den gefundenen RCTs erstmals im Jahr 1998 genannt wird.

Jede Datenbank wurde einzeln mit einer individuell angepassten, sensitiven Suchstrategie unter Verwendung validierter Filter, angepasst an die DIMDI Suchoberfläche (soweit verfügbar) durchsucht. Es wurde in Blöcken gesucht, getrennt nach Indikation

(Prostatakarzinom) und Intervention (Docetaxel, Cabazitaxel, Mitoxantron, Estramustin) und Studientyp.

Die Selektion relevanter Studien wurde generell von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening anhand der unten angeführten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin geprüft. Als relevant erachtete Publikationen wurden einer Volltextprüfung unterzogen. Die Selektion der Publikationen folgte vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien, angepasst an den jeweiligen Studientyp.

Die Literaturverzeichnisse der im Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten wurden von zwei Reviewern nach weiteren potenziell relevanten Primärstudien durchsucht. Die verbleibenden möglicherweise relevanten Primärstudien wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die abschließend als relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Die im Reviewprozess selektierten Publikationen wurden den in der Primärsuche identifizierten Studien zugeordnet.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-P, Tabelle 3-Q, Tabelle 3-R) aufgeführt:

Tabelle 3-P: Ein- und Ausschlusskriterien (RCTs) Volltextbewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Population Erwachsene Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist
E2	Intervention Zweitlinientherapie mit Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin oder Cabazitaxel nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Therapie
E3	Vergleichstherapie Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentöser Therapie
E4	Endpunkte Mindestens einer der nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zur PSA-Progression, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und unerwünschte Ereignisse
E5	Studientyp Randomisierte, kontrollierte Studie
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Gleicher Wirkstoff aus E2 in beiden Studien
A2	Präklinische Studien, in vitro Studien, Studien an Tieren, Studien auf molekularer Ebene, Biomarker Studien
A3	Duplikat

Tabelle 3-Q: Ein- und Ausschlusskriterien (non-RCTs)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Population Erwachsene Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist
E2	Intervention Zweitlinientherapie mit Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin oder Cabazitaxel nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Therapie
E3	Vergleichstherapie Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentösen Therapie
E4	Endpunkte Mindestens einer der nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zur PSA-Progression, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und unerwünschte Ereignisse
E5	Studientyp Vergleichende Studie
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Artikel nicht verfügbar
A2	Präklinische Studien, in vitro Studien, Studien an Tieren, auf molekularer Ebene, Biomarker Studien
A3	Ergebnisse können nicht eindeutig der unter E2 genannten Wirkstoffe zugeordnet werden

Tabelle 3-R: Ein- und Ausschlusskriterien (systematische Reviews, Meta-Analysen)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Population Erwachsene Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist
E2	Intervention Zweitlinientherapie mit Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin oder Cabazitaxel nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Therapie
E3	Vergleichstherapie Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentösen Therapie
E4	Endpunkte Mindestens einer der nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zur PSA-Progression, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und unerwünschte Ereignisse
E5	Studientyp Systematischer Review oder Metaanalyse
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Keine Referenzliste vorhanden
A2	Präklinische Studien, in vitro Studien, Studien an Tieren, Studien auf molekularer Ebene, Biomarker Studien

Für die Auswertung der RCTs, non RCTs und Beobachtungsstudien wurde in einem ersten Schritt von zwei Reviewern unabhängig voneinander systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen extrahiert. In einem zweiten Schritt erfolgte ein Abgleich der Extraktion. Die detaillierten Beschreibungen der Suchstrategien sind als Anhang Modul 5 beigelegt.

Ergänzt wurden die o.g. Recherchen durch Fachpublikationen zur Beschreibung der Erkrankung und des Krankheitsverlaufs. Diese wurden durch orientierende Recherchen und Internetsuchen identifiziert.

Für die Identifikation von Prävalenz- und Inzidenzdaten sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) [85], des Robert-Koch-Institutes (RKI) [1] sowie GLOBOCAN (Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008, International Agency for Research on Cancer) [81] konsultiert und das Internet nach weiteren möglichen Quellen durchsucht. Eine orientierende Literaturrecherche in den Literaturdatenbanken des DIMDI wurde ebenfalls durchgeführt (Details siehe unten).

Die genannten Internetquellen bieten eine gute Übersicht über die Epidemiologie des Prostatakarzinoms im Allgemeinen. So liefert das RKI Daten zur absoluten und altersstandardisierten Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms sowie Einblicke über die Entwicklung der Epidemiologie über die letzten Jahre. Die Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) liefern Informationen zu den jährlichen Sterberaten des Prostatakarzinoms der letzten Jahre. Die Datenbank von GLOBOCAN vermittelt aggregierte Informationen zur Epidemiologie und Mortalität des Prostatakarzinoms im internationalen Vergleich.

Die konsultierten Internetquellen ermöglichten jedoch keine Differenzierung in einzelne Krankheitsstadien. Daher eignen sich diese Quellen nur bedingt zur Ermittlung der für Deutschland geltenden Prävalenz- und Inzidenzdaten für das im Krankheitsverlauf weit fortgeschrittene mCRPC.

Zur Beantwortung dieser Frage wurden im Weiteren die Webseiten der regionalen deutschen Krebsregister konsultiert, bzw. schriftlich über das Vorhandensein von mCRPC spezifischen Daten angefragt. Da diese Vorgehensweise keine Antworten erbrachte, wurde eine Literatursuche durchgeführt.

Für die Identifikation von Daten zur Epidemiologie (Prävalenz, Inzidenz und Mortalität) in Deutschland wurde am 06.06.2011 eine orientierende Literaturrecherche in elektronischen Literaturdatenbanken auf der DIMDI-Suchoberfläche Classic Search durchgeführt. Die genaue Beschreibung der Recherchestrategie ist im Modul 5 hinterlegt.

Folgende Datenbanken wurden durchsucht: Medline, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Derwent Drug File, SciSearch, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, HTA Database, DARE.

Die Suche beschränkte sich auf Publikationen in deutscher und englischer Sprache aus den Jahren 2001 bis 2011. Die zeitliche Einschränkung wurde getroffen, um aktuelle epidemiologische Informationen zu erhalten.

Die Suche nach deutschlandspezifischen Epidemiologie- bzw. Prävalenz- und Inzidenzdaten ergab 139 Treffer, die Suche nach entsprechenden Mortalitätsdaten ergab 68 Treffer.

Die Abstracts wurden gesichtet und die relevanten Artikel im Voll-Text nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie des mCPRC in Deutschland gesichtet.

Aus keinem der ausgewählten Voll-Textartikel konnten Hinweise auf die Prävalenz, Inzidenz und Mortalität des mCPRC in Deutschland abgeleitet werden.

Um Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland machen zu können, wurde die Firma Decision Resources, Inc. Burlington, MA mit der Schätzung der Prävalenz- und Inzidenzdaten des mCRPC in Deutschland beauftragt [76]. Für die systematische Datensuche der Firma Decision Resources zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland wurden sowohl die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur über die Medline-Datenbank als auch Graue Literatur aus den Datenbanken der Krebsregister und veröffentlichten Berichten gesucht. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des Prostatakarzinoms bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass es in Deutschland kein nationales Krebsregister gibt, war die Zusammenfassung von regionalen epidemiologischen Werten zu einer repräsentativen nationalen Schätzung notwendig. Diese regionalen Register arbeiten bevölkerungsbasiert mit hohen Standards in der Erfassung von neuen Fällen. Sie sind über die gesamte Bundesrepublik verteilt und gelten daher als repräsentativ in der Darstellung ihrer Ergebnisse.

Die epidemiologische Studie erlaubt eine Aussage zur Prävalenz des metastasierten Prostatakarzinoms und zur Anzahl Patienten, die grundsätzlich für eine Therapielinie in Frage kommen. Eine weitere Einschränkung der Aussagen auf Patienten mit einem mCRPC unter Docetaxel-Therapie erlaubt diese Studie jedoch nicht.

Um verlässliche Aussagen zur Verordnungshäufigkeit von Docetaxel bei Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom machen zu können, wurde im Internet nach veröffentlichten Krankenkassendatenanalysen gesucht. Der von Glaeske & Schicktanz veröffentlichte Arzneimittelreport 2010 mit einer Analyse der Versicherten der GEK in 2008 macht Angaben zu verschriebenen Arzneimitteln bei Patienten mit Prostatakarzinom. Die Analyse beschränkt

sich allerdings auf den Nachweis von antineoplastischen Agenzien, die anhand eines ATC L01 Codes identifiziert werden können [75].

Es wurden zwei weitere Kassendatenanalysen bei TEAM GESUNDHEIT und bei SGH Consulting in Auftrag gegeben. Beide Gesellschaften haben Zugriff auf Krankenkassendaten unterschiedlicher Quellen und verfügen über langjährige Expertise in deren Analyse. Ziel dieser Analysen war es, anhand von weiteren Indikatoren eine Aussage zur Verordnungshäufigkeit von Docetaxel bei Patienten mit Prostatakarzinom machen zu können.

Da auch in diesen Datenbanken keine spezifische Aussage zu mCRPC Patienten mit einer Docetaxel-Therapie gemacht werden konnte, wurden die Analysen um Schätzungen von ausgewiesenen Experten der Urologie und Onkologie auf Basis ihrer klinischen Erfahrung in der Therapie des Prostatakarzinoms in Deutschland ergänzt und eine Auswertung eines klinischen Krebsregister für Prostatakarzinome in Auftrag gegeben. Das IQUO-Register ist das einzige nationale klinische Krebsregister, welches Daten von Prostatakarzinompatienten dokumentiert. Das analysierte Register wird ausschließlich durch Urologen mit Spezialisierung auf Onkologie gespeist. Die IQUO-Mitglieder haben sich dazu verpflichtet, alle ihre Patienten im Register zu dokumentieren [<http://www.iq-uo.de/informationen/odm/>] und somit einem Selektionsfehler vorzubeugen. Inwieweit dieses Register allerdings repräsentativ für die Versorgung von Patienten mit Prostatakarzinom ist, wird von den Betreibern nicht angegeben. Die Repräsentativität wird deshalb anhand der Analysen aus den Datenbanken überprüft.

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde die Homepage des GKV-Spitzenverbandes [86] konsultiert und die Gesamtpopulation von DESTATIS [85] entnommen.>>

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).



1. Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland [Online]. Robert Koch Institut (RKI). 2010 [Zugriff am 29.9.2011]. URL: [http://www.rki.de/cln\\_006/nn\\_226976/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/datenbankabfragen\\_node.html\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_006/nn_226976/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/datenbankabfragen_node.html_nnn=true).
2. International Agency for Research in Cancer (IARC). Fast Stats Globocan 2008 [Online]. (WHO). 2011 [Zugriff am 29.9.2011]. URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=276>.
3. DKFZ. Häufigste Krebstodesursachen [Online]. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft. 6.11.2007 [Zugriff am 1.9.2011]. URL: [http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort\\_6.html](http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_6.html).
4. Prostate Cancer [Online]. NHS Choices. 14.2.2011 [Zugriff am 29.9.2011]. URL: <http://www.nhs.uk/Conditions/Cancer-of-the-prostate/Pages/Introduction.aspx>.
5. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol 1993;150(3):797-802.
6. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2010.
7. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60(5):277-300.
8. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet 1997;349(9056):906-10.
9. Weissbach L, Altwein J. Active surveillance or active treatment in localized prostate cancer? Dtsch Arztebl Int 2009;106(22):371-6.
10. Understanding Prostate Cancer [Online]. Prostate Cancer Foundation. 2011 [Zugriff am 29.9.2011]. URL: [http://www.pcf.org/site/c.leJRIROrEpH/b.5802045/k.6D36/What\\_Is\\_Prostate\\_Cancer.htm](http://www.pcf.org/site/c.leJRIROrEpH/b.5802045/k.6D36/What_Is_Prostate_Cancer.htm).
11. Cougar Biotechnology Inc. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed

Docetaxel-Based Chemotherapy. Protocol COU-AA-301; Phase 3 [unveröffentlicht]. 02.12.2010. Report No. EDMS-ERI-16890604.

12. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095-101.
13. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Wiegel T, Wolff J, Wöhrmann B. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [Online]. *Urologenportal*. 10.2009 [Zugriff am 30.6.2011]. URL: [http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa\\_091002.pdf](http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf).
14. Wolff JM, (Hrsg.). *Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom*. Bremen: Uni-Med Verlag AG, 2009.
15. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer [Online]. European Association of Urology. 1.2011 . URL: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08\\_Prostate\\_Cancer%20July%206th.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer%20July%206th.pdf).
16. Knudsen KE, Scher HI. Starving the addiction: new opportunities for durable suppression of AR signaling in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(15):4792-8.
17. Scher HI, Kelly WM, Zhang ZF, Ouyang P, Sun M, Schwartz M, Ding C, Wang W, Horak ID, Kremer AB. Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(3):244-51.
18. Fitzpatrick JM, Banu E, Oudard S. Prostate-specific antigen kinetics in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 2009;103(5):578-87.
19. Finne P, Fallah M, Hakama M, Ciatto S, Hugosson J, de KH, Moss S, Nelen V, Auvinen A. Lead-time in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(17):3102-8.
20. Kurth H, McKiernan J, Bentkover D, Thomas S. Quality of Life and Pain among Prostate Cancer Patients with Bone Metastases [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23[16S, Part I of II (June 1 Supplement)]:4747.
21. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical Review of NDA 202379 - Zytiga™ (abiraterone acetate) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Prior Chemotherapy. 26.04.2011. 1-108. Report No. Reference ID 2938806.
22. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, Ettinger SL, Gleave ME, Nelson CC. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68(15):6407-15.

23. Causes of prostate cancer [Online]. NHS Choices. 2009 [Zugriff am 30.6.2011]. URL: <http://www.nhs.uk/Conditions/Cancer-of-the-prostate/Pages/Causes.aspx>.
24. Catalona WJ. Management of cancer of the prostate. N Engl J Med 1994;331(15):996-1004.
25. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, Sternberg CN, Studer UE. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. Eur Urol 2009;55(1):62-75.
26. Katz A, Katz A. The top 13: what family physicians should know about prostate cancer. Can Fam Physician 2008;54(2):198-203.
27. Theodorescu D, Krupski TL. Prostate Cancer - Biology, Diagnosis, Pathology, Staging, and Natural History [Online]. eMedicine. 2011 [Zugriff am 30.6.2011]. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/458011-overview>.
28. Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, Keller SD, Ware JE, Jr. Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. Urology 1997;49(2):207-16.
29. Fujimura T, Takahashi S, Kume H, Takeuchi T, Kitamura T, Homma Y. Cancer-related pain and quality of life in prostate cancer patients: assessment using the Functional Assessment of Prostate Cancer Therapy. Int J Urol 2009;16(5):522-5.
30. Mehnert A, Lehmann C, Graefen M, Huland H, Koch U. Depression, anxiety, post-traumatic stress disorder and health-related quality of life and its association with social support in ambulatory prostate cancer patients. Eur J Cancer Care (Engl ) 2010;19(6):736-45.
31. Sellick SM, Crooks DL. Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection, and practice guideline development for psychological interventions. Psychooncology 1999;8(4):315-33.
32. Nosarti C, Roberts JV, Crayford T, McKenzie K, David AS. Early psychological adjustment in breast cancer patients: a prospective study. J Psychosom Res 2002;53(6):1123-30.
33. Cheng KK, Lee DT. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2011;78(2):127-37.
34. Hornquist JO, Hansson B, Akerlind I, Larsson J. Severity of disease and quality of life: a comparison in patients with cancer and benign disease. Qual Life Res 1992;1(2):135-41.
35. McMillan SC. Presence and severity of constipation in hospice patients with advanced cancer. Am J Hosp Palliat Care 2002;19(6):426-30.

36. Osoba D. What has been learned from measuring health-related quality of life in clinical oncology. *Eur J Cancer* 1999;35(11):1565-70.
37. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Jr., Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
38. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, MacHiels J-P, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *The Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
39. Balk SP, Knudsen KE. AR, the cell cycle, and prostate cancer. *Nucl Recept Signal* 2008;6:e001.
40. Hughes C, Murphy A, Martin C, Sheils O, O'Leary J. Molecular pathology of prostate cancer. *J Clin Pathol* 2005;58(7):673-84.
41. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MS, Matveev V, Mottet N, Schmid H-P, van der Kwast TH, Wiegel F, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer - European Association of Urology (EAU) [Online]. *Uroweb*. 4.2010 [Zugriff am 28.6.2011]. URL: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>.
42. Blumberg JM, Kwon EO, Cheetham TC, Niu F, Shapiro CE, Pacificar J, Loo RK, Williams SG, Chien GW. Early development of castrate resistance varies with different dosing regimens of luteinizing hormone releasing hormone agonist in primary hormonal therapy for prostate cancer. *Urology* 2011;77(2):412-6.
43. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, Van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(4):572-83.
44. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment (Full Guideline) [Online]. 1.2.2008 [Zugriff am 27.7.2011]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58FullGuideline.pdf>.
45. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. 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(6):1756-64.

46. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, Aaronson N, de PL, Collette L. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001;19(1):62-71.
47. de Kernion JN, Murphy GP, Priore R. Comparison of flutamide and Emcyt in hormone-refractory metastatic prostatic cancer. *Urology* 1988;31(4):312-7.
48. Mittelman A, Shukla SK, Welvaart K, Murphy GP. Oral estramustine phosphate (NSC-89199) in the treatment of advanced (stage D) carcinoma of the prostate. *Cancer Chemother Rep* 1975;59(1):219-23.
49. Tannock IF, de WR, 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.
50. Di Lorenzo G., Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R, Perdona S, Riccardi N, Scagliorini S, Scognamiglio F, Masala D, Ferro M, Palmieri G, Aieta M, Marinelli A, Altieri V, De PS, Carteni G. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(2):234-9.
51. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433-9.
52. 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. *Oncology reports* 2008;20(4):891-6.
53. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, Priou F, Krakowski I, Zannetti A, Thill L, Beuzeboc P. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU international* 2010;106(7):974-8.
54. Lortot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di PM, Escudier B, Bossi A, Chauchereau A, Fizazi K. 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. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 2010;46(10):1770-2.
55. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v129-v133.
56. Maclennan SJ, Maclennan SJ, Imamura M, Omar MI, Vale L, Lam T, Royle P, Royle J, Swami S, Pickard R, McClinton S, Griffiths TR, Dahm P, N'dow J. *Urological*

- cancer care pathways: development and use in the context of systematic reviews and clinical practice guidelines. *World J Urol* 2011;29(3):291-301.
57. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Version 4.2011 [Online]. 2011 [Zugriff am 27.7.2011]. URL: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
  58. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2010;4(6):380-4.
  59. Di Lorenzo G, Palmieri G, Buonerba C, Marinelli A, De PS, Altieri V, Ferro M, Mariano M, Vittorino M, et al. Docetaxel Retreatment in Docetaxel-Pretreated Castration-Resistant Prostate Cancer. *Anticancer Res* 2010;30(No. 4):Abs273.
  60. Berthold DR, Pond GR, de WR, Eisenberger M, Tannock IF, TAX 327 Investigators. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2008;19(10):1749-53.
  61. Caffo O, Sava T, Comploj E, Giampaolo MA, Segati R, Valduga F, Cetto G, Galligioni E. Estramustine plus docetaxel as second-line therapy in patients with hormone-refractory prostate cancer resistant to docetaxel alone. *Urol Oncol* 2010;28(2):152-6.
  62. Michels J, Montemurro T, Murray N, Kollmannsberger C, Nguyen CK. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: does sequence matter? *Cancer* 2006;106(5):1041-6.
  63. Thomas C, Hadaschik BA, Thüroff JW, Wiesner C. Docetaxel-refraktäre Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom. Mitoxantron plus Prednison als Zweitlinienchemotherapie. *Der Urologe Ausg A* 2009;48(9):1070-4.
  64. Janssen-Cilag GmbH. Patients receiving ZYTIGA reported consistently superior outcomes on patient-reported measures of pain, functional status, and pain (Post-hoc-Analyse). 2011
  65. Cougar Biotechnology Inc. Clinical Overview: Abiraterone Acetate With Prednisone or Prednisolone for the Treatment of Patients With Metastatic Advanced Prostate Cancer (Castration-Resistant Prostate Cancer) Who Have Received Prior Chemotherapy Containing a Taxane JNJ-212082 (abiraterone acetate) [unveröffentlicht]. 11.01.2011. 46 p. Report No. EDMS-ERI-13237684:3.0.
  66. European Medical Agency (EMA) - Committee for medicinal products for human use (CHMP). Zytiga (abiraterone). Summary of opinion (initial authorisation). [Online]. 21.7.2011 [Zugriff am 27.7.2011]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002321/WC500109205.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002321/WC500109205.pdf).

67. Food and Drug Administration. ZYTIGA™ (abiraterone acetate) Tablets, NDA No. 202379: Approval Letter [Online]. Drugs@FDA. 28.4.2011 [Zugriff am 31.8.2011]. URL:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2011/202379s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/202379s000ltr.pdf).
68. Sanofi-Aventis. Fachinformation Jevtana 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Rote Liste: 01.04.2011. Cited 2011 Aug 19. 1-8.
69. Attar RM, Takimoto CH, Gottardis MM. Castration-resistant prostate cancer: Locking up the molecular escape routes. *Clinical Cancer Research* 2009;15(10):3251-5.
70. Danila DC, Morris MJ, De Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, Taplin ME, Bubley GJ, Kheoh T, Haqq C, Molina A, Anand A, Kosciuszka M, Larson SM, Schwartz LH, Fleisher M, Scher HI. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1496-501.
71. Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, Haynes BP, Dowsett M, Jarman M. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50(5-6):267-73.
72. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, Harland S, Robbins A, Halbert G, Nutley B, Jarman M. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90(12):2317-25.
73. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68(11):4447-54.
74. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland [Online]. RKI - Robert Koch Institut. 2010 [Zugriff am 29.9.2011]. URL:  
[http://www.rki.de/cln\\_006/nn\\_226976/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/datenbankabfragen\\_node.html\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_006/nn_226976/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/datenbankabfragen_node.html_nnn=true).
75. Glaeske G, Schicktanz C. BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010. Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2008 bis 2009. Schwäbisch Gmünd: BARMER GEK, 2010.
76. Decision Resources. Prostate cancer in Germany: An epidemiological review and projection of cases. Burlington, MA, USA: 2011.
77. SGH Consulting. Ergebnisse einer Kassendatenanalyse zur Versorgung des metastasierenden Prostata-Ca unter besonderer Berücksichtigung der Chemotherapie [unveröffentlicht]. SGH Consulting, 03.01.2011.
78. TEAM GESUNDHEIT. Identifikation von Versicherten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatacarcinom in Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (Pre-Test) [Bericht, 14 Seiten, unveröffentlicht]. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen, 01.09.2011.

79. OnkoDataMed GmbH. Retrospektive Auswertung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom [unveröffentlicht]. 20.09.2011. 8 Seiten.
80. Kraywinkel K, Lehnert M, Semjonow A, Hense HW. [Epidemiology of prostate cancer: recent results from the Epidemiological Cancer Register of the District of Munster (Germany)]. *Urologe A* 2008;47(7):853-9.
81. IARC. International Agency for Research on Cancer [Online]. WHO. 18.7.2011 [Zugriff am 18.7.2011]. URL: <http://www-dep.iarc.fr/>.
82. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, de WR, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13(21):6396-403.
83. Armstrong A.J., Y.Ou Yang, I.Tannock, E.S.Garrett-Mayer, R.De Wit, M.Eisenberger. A multivariate prognostic model incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC) [abstract]. ASCO 2007[222].
84. GEKID. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Online]. GEKID. 18.7.2011 [Zugriff am 29.9.2011]. URL: <http://www.gekid.de/>.
85. Bevölkerungsstand [Online]. Statistisches Bundesamt Deutschland. 2011 [Zugriff am 29.9.2011]. URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psm1>.
86. Mitglieder und Versicherte GKV - PKV [Online]. GKV-Spitzenverband. 2.3.2011 [Zugriff am 29.9.2011]. URL: [http://www.gkv-spitzenverband.de/upload/GKV-Kennzahlen\\_MitgliederVersicherte\\_2010\\_15912.jpg](http://www.gkv-spitzenverband.de/upload/GKV-Kennzahlen_MitgliederVersicherte_2010_15912.jpg).
87. Zhang HL, Ye DW, Yao XD, Dai B, Zhang SL, Shen YJ, Zhu Y, Zhang W. Docetaxel plus prednisone versus mitoxantrone plus prednisone for metastatic hormone-refractory prostate cancer in Chinese patients: experience of a single center. *Urol Int* 2007;79(4):307-11.
88. Machiels JP, Mazzeo F, Clause M, Filleul B, Marcelis L, Honhon B, D'Hondt L, Dopchie C, Verschaeve V, Duck L, Verhoeven D, Jousten P, Bonny MA, Moxhon AM, Tombal B, Kerger J. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5261-8.
89. Krainer M, Tomek S, Elandt K, Horak P, Albrecht W, Eisenmenger M, Holtl W, Schramek P, Stackl W, Zielinski C, Reibenwein J. A prospective, open label, randomized phase II trial of weekly docetaxel versus weekly vinorelbine as first line chemotherapy in patients with androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2007;177(6):2141-5.
90. Fossa SD. A randomized phase II trial comparing weekly taxotere plus prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2008;41:108-16.

91. Eymard JC, Priou F, Zannetti A, Ravaud A, Lepille D, Kerbrat P, Gomez P, Paule B, Genet D, Herait P, Ecstein-Fraisse E, Joly F. 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):1064-70.
92. Carles J, Font A, Mellado B, Domenech M, Gallardo E, Gonzalez-Larriba JL, Catalan G, Alfaro J, Gonzalez Del AA, Nogue M, Lianes P, Tello JM. Weekly administration of docetaxel in combination with estramustine and celecoxib in patients with advanced hormone-refractory prostate cancer: final results from a phase II study. *Br J Cancer* 2007;97(9):1206-10.
93. Mathew P, Thall PF, Johnson MM, Oh WK, Meluch AA, Morris MJ, Troncoso P, Bucana CD, Fidler IJ, Logothetis CJ. Preliminary results of a randomized placebo-controlled, double-blind trial of weekly docetaxel combined with imatinib in men with metastatic androgen-independent prostate cancer (AIPC) and bone metastases (BM). *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(N18,S,P1):232S.
94. Eisenberger MA, de WR, Berry W, Bodrogi I, Pluzanska A, Chi K, Oudard S, Christine T, James N, Tannock I. A multicenter phase III comparison of docetaxel (D) + prednisolon (P) and mitoxantrone (MTZ) + P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology*, 2004;22(14S(July 15 Supplement)):4.
95. Janssen-Cilag GmbH. Ad-hoc-Analyse: Gründe für Beendigung vorangegangener Chemotherapien [unveröffentlicht]. 2011
96. OnkoDataMed GmbH. Patienten mit hormonrefraktärem mPCa - Auswertung Patienten mit abgeschlossener taxanhaltiger Erst- oder Zweitlinien-Chemotherapie [unveröffentlicht]. OnkoDataMed, 26.07.2011. 8 Seiten.
97. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Stöckle M, Wenz F, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011. 12.09.2011.
98. Janssen-Cilag GmbH. Beratungsunterlage Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Abirateronacetat bei der Behandlung des metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) nach vorangegangener taxanhaltiger Chemotherapie. 13.05.2011. 1-16.
99. Janssen-Cilag GmbH. Beratungsunterlage Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Abirateronacetat bei der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. 28.07.2011. 1-20.



### **3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

#### **3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßig e Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Abirateronacetat	Zielpopulation: Männliche Patienten mit mCRPC deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist.	1 mal täglich	Mediane Behandlungsdauer: 32,14 Wochen x 7 Behandlungen / Woche = 225 Behandlungen	225 Tage
Abirateronacetat	Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage; Vergleichstherapie ist Prednison)	1 mal täglich	Mediane Behandlungsdauer: 32,14 Wochen x 7 Behandlungen / Woche = 225 Behandlungen	225 Tage
Abirateronacetat	Patientenkollektiv B (eignet sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Re-Therapie)	1 mal täglich	Mediane Behandlungsdauer : 32,14 Wochen x 7 Behandlungen / Woche = 225 Behandlungen	225 Tage
Docetaxel-Re-Therapie	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom	3-wöchentliche Zyklen	Median 3 Zyklen: 3 x 21 Tage	3 x 21 Tage pro Zyklus
Cabazitaxel	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	3-wöchentliche Zyklen	Median 6 Zyklen: 6 x 21 Tage	6 x 21 Tage pro Zyklus
Prednison (als Repräsentant für die palliative Behandlung)	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom nach Ausschöpfen aller spezifischen medikamentösen Standardoptionen oder bei Kontraindikationen/Unverträglichkeiten gegen Standardoptionen	1 mal täglich	Mediane Behandlungsdauer 15,58 Wochen x 7 Behandlungen/ Woche = 109 Behandlungen	109 Tage

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

◀◀ Abirateronacetat wird solange verabreicht bis a) eine PSA-Progression (bestätigter Anstieg der PSA-Konzentration um 25 % gegenüber dem Ausgangswert/Nadir des Patienten)

zusammen mit einer radiographischen und symptomatischen oder klinischen Progression vorliegt oder b) eine Hepatotoxizität auftritt (definiert als Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) über das 5-fache der oberen Grenze des Normbereichs oder Anstieg des Bilirubins über das 3-fache der oberen Grenze des Normbereichs) [1]. In der Phase 3 Studie (COU-AA-301) wurde eine mediane Behandlungsdauer (die Studie ist zur Zeit noch nicht abgeschlossen und somit der Mittelwert der Behandlungsdauer noch nicht ermittelbar) der mCRPC Patienten von 32,14 Wochen für das gesamte Patientenkollektiv beobachtet [2,3]. Es wird davon ausgegangen, dass sich die mediane Behandlungsdauer auf die Situation ausserhalb des Studenumfeldes übertragen lässt. Die Behandlungsdauer je Behandlung entspricht demnach 225 Tage.

In zwei klinischen Studien, die den Nutzen und Verträglichkeit einer wiederholten Chemotherapie mit Docetaxel untersucht haben, wurde Docetaxel alle drei Wochen während median 3 Zyklen [4] bzw. wöchentlich oder 3-wöchentlich über einen medianen Zeitraum von 3,7 Monaten behandelt [5]. Aus der Studie von Eymard et al. [5] lässt sich die mittlere Zyklusdauer und Anwendungshäufigkeit für Docetaxel nicht ermitteln. Daher werden für die weitere Betrachtung die Angaben aus der Untersuchung von Di Lorenzo et al. [4] verwendet, d.h. eine Behandlungsdauer von 63 Tagen bei 3 wöchentlichen Zyklen à 21 Tagen

Für die Bestimmung des Behandlungsmodus und der Anzahl Behandlungen mit Cabazitaxel (Jevtana®) wurden die Angaben der TROPIC-Studie entnommen. Cabazitaxel wurde alle drei Wochen während median 6 Zyklen verabreicht [6], daraus ergibt sich eine Behandlungsdauer von 126 Tagen.

In der palliativen Situation (Prednison, bzw. Best Supportive Care) wird in den Leitlinien [7,8] bei Patienten mit hormonrefraktärem metastasierendem Prostatakarzinom nach Ausschöpfen der spezifischen und medikamentösen Standardoptionen oder bei Kontraindikationen / Unverträglichkeiten gegen die Standardoptionen eine Behandlung mit Steroiden (z.B. Prednison) empfohlen. In der COU-AA-301 Studie wurde diese Therapie mit einer medianen Behandlungsdauer von 109 Tagen eingesetzt. Somit ergibt sich für die Bestimmung des Behandlungsmodus für Prednison (als Repräsentant für die palliative Behandlung) eine Behandlungsdauer von 109 Tagen. >>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>
Abirateronacetat	Zielpopulation: Männliche Patienten mit mCRPC deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist.	225 Tage
Abirateronacetat	Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage; Vergleichstherapie ist Prednison)	225 Tage
Abirateronacetat	Patientenkollektiv B (eignet sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Re-Therapie)	225 Tage
Docetaxel-Re-Therapie	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom	3 x 21 Tage = 63 Tage
Cabazitaxel	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	6 x 21 Tage = 126 Tage
Prednison (als Repräsentant für die palliative Behandlung)	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom nach Ausschöpfen aller spezifischen medikamentösen Standardoptionen oder bei Kontraindikationen/Unverträglichkeiten gegen Standardoptionen	109 Tage

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Abirateronacetat	225 DDD
Docetaxel-Re-Therapie	3 Zyklen * 21 Tage/Zyklus = 63 DDD
Cabazitaxel	6 Zyklen * 21 Tage/Zyklus = 126 DDD
Prednison (als Repräsentant für die palliative Behandlung)	109 DDD

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

<<Da für Abirateronacetat noch keine amtliche DDD festgelegt wurde, wurde die DDD anhand der Dosierungsempfehlung der Fachinformation für Abirateronacetat mit 1000 mg oral pro Tag angenommen (Dosierungsempfehlung: 4 Tabletten à 250 mg pro Tag [1]). Dies entspricht prinzipiell der Berechnung nach Fricke et. al. in der vom Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) publizierten DDD-Festlegung [9]. Die Dosierung wurde bestätigt in der COU-AA-301 Studie, in der über eine mediane Behandlungsdauer von 32,14 Wochen berichtet wurde (bei einem medianen OS von 482 Tagen (Stand Cut-off-date 20. September 2010) bzw. 450 Tagen (Cut-off-date 22. Januar 2010) [2,10]. In dieser Zeit war eine Dosis von 1000 mg (4 x 250 mg) Abirateronacetat vorgesehen. Die angenommene mittlere Tagesdosis von 1000 mg wurde im Median während 225 Tagen verabreicht. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Abirateronacetat ist demnach 225 DDD (225 \* DDD (Abirateronacetat: 1000 mg pro Tag) = 225.000 mg Abirateronacetat pro Jahr).

Die vorläufige Defined Daily Dose (DDD) von Docetaxel beträgt 6,43 mg pro Tag [11]. Die DDD wurde jeweils für einen 70 kg schweren Patienten mit einer Körperoberfläche von 1,80 m<sup>2</sup> und den Dosierungsempfehlungen in den jeweiligen Fachinformationen berechnet.

Demnach ist für Docetaxel eine Grunddosis von  $75,0 \text{ mg/m}^2$  pro Zyklus vorgesehen. Bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von  $1,80 \text{ m}^2$  entspricht dies  $135 \text{ mg}$  pro Zyklus. Ein Zyklus entspricht 21 Tagen, somit ist die Tagesdosis  $6,43 \text{ mg}$  Docetaxel ( $\text{DDD} = 6,43 \text{ mg}$ ).

Aus der Untersuchung von Di Lorenzo et al. [4] geht hervor, dass eine Docetaxel-Re-Therapie aus median 3 Zyklen von jeweils 3 Wochen Dauer durchgeführt wurde, was einer medianen Therapiedauer von 63 Tagen pro Patient entspricht. Unter der Annahme, dass die Docetaxel-Re-Therapie einmal pro Jahr durchgeführt wird, leitet sich pro behandeltem Patienten ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 63 DDD ab ( $3 \text{ Zyklen} * 21 \text{ Tage} * 6,43 \text{ mg pro Tag} = 405 \text{ mg Docetaxel pro Jahr}$ ).

Für Cabazitaxel liegen noch keine Angaben zur DDD vor. Daher wird für die Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von Cabazitaxel auf die Fachinformation und die TROPIC-Studie Bezug genommen [6] [12]. Demnach ist für Cabazitaxel eine Grunddosis von  $25 \text{ mg/m}^2$  pro Zyklus vorgesehen. Bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von  $1,80 \text{ m}^2$  entspricht dies  $45 \text{ mg}$  pro Zyklus. Ein Zyklus entspricht 21 Tagen, somit ist die Tagesdosis  $2,14 \text{ mg}$  Cabazitaxel ( $\text{DDD} = 2,14 \text{ mg}$ ). Cabazitaxel wird alle drei Wochen während median 6 Zyklen verabreicht. Unter der Annahme, dass die Therapie mit Cabazitaxel einmal pro Jahr durchgeführt wird, ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 126 DDD welche  $270 \text{ mg}$  pro behandeltem Patienten entsprechen. ( $126 * \text{DDD (Cabazitaxel } 2,14 \text{ mg pro Tag)} = 270 \text{ mg Cabazitaxel pro Jahr}$ ).

Für Prednison beträgt die amtliche DDD  $10 \text{ mg}$  [11]. In der COU-AA-301 Studie wurde die Therapie mit Prednison als Best Supportive Care mit einer medianen Behandlungsdauer von 109 Tagen eingesetzt, dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 109 DDD bzw.  $1.090 \text{ mg}$  Prednison pro behandeltem Patient. >>

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie [13]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Abirateronacetat	Zytiga® (120 Tabletten zu 250 mg) N3 5.445,13 inkl. 19% MwSt	4.739,08 pro Packung
Docetaxel-Re-Therapie	Docetaxel Hospira® 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.584,07 (Lauertaxe AVP) inkl. 19% MwSt.	1.508,65 pro Ampulle
Cabazitaxel	Jevtana® 60 mg Konzentrat u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung 5.439,05 (Lauertaxe AVP) inkl. 19% MwSt.	4.733,80 pro Ampulle
Prednison (als Repräsentant für die palliative Behandlung)	Prednison 5 mg Galen® (100 Tabletten N3) 15,39 (Lauer-Taxe AVP) inkl. 19 % MwSt.	13,34 pro Packung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

<<Die Apothekenabgabe- und Großhandelspreise von Zytiga® mit einer Packungsgröße von 120 Tabletten und einer Wirkstärke von 250 mg pro Tablette basieren auf Angaben von Janssen-Cilag GmbH. Der Apothekenabgabepreis beträgt € 5.445,13 (inkl. 19% MwSt).

Der Apothekenabgabepreis für Docetaxel Hospira® beruht auf der Wirkstärke von 160 mg pro Ampulle und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 01.09.2011, Online-Version) entnommen. Der Apothekenabgabepreis beträgt € 1.584,07 (inkl. 19% MwSt).

Der Apothekenabgabepreis für Jevtana® (60mg) wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 01.09.2011 entnommen. Der Apothekenabgabepreis beträgt € 5.439,05 (inkl.

19% MwSt). Der Apothekenabgabepreis für Prednison 5 mg Galen® in Höhe von 15,39 € als preisgünstigstes Prednisonpräparat wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 01.09.2011 entnommen.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden auf den Apothekenabgabepreis zur Ermittlung der Kosten in Anrechnung gebracht:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V
- Generika-Rabatt nach § 130a, Abs. 3b SGB V

Für die in der Lauer-Taxe bereits gemeldeten Präparate wurden die jeweiligen Abschläge der Preisinformation der Lauer-Taxe (Online-Version 01.09.2011) entnommen. Dabei wurden auf den Apothekenverkaufspreis Rabatte gemäß § 130 und § 130a SGB V angerechnet. Hierbei handelt es sich zum einen um den Rabatt für nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a für patentgeschützte Präparate in Höhe von 16% auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer, zum anderen um den Rabatt für nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 für patentfreie Präparate in Höhe von 6% und ggf. einen Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b in Höhe von 10%, der jedoch abgelöst werden kann. Für Fertigarzneien in Tablettenform (Abirateronacetat und Prednison) sowie auch für Fertigarzneien in parenteraler Lösung (Cabazitaxel, Docetaxel) werden zusätzlich ein Apothekenabschlag von 2,05 € pro Packung bzw. Ampulle geltend gemacht.

Das Prednison unterliegt einer Festbetragsregel, so dass nur der Apothekenabschlag, aber keine weiteren Rabatte berechnet werden.

Für das noch nicht gelistete Zytiga® wurde als abzugsfähiger Rabatt auf den Apothekenverkaufspreis der in § 130a Abs. 1a SGB V festgelegte Abschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel einschließlich Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen (patentgeschützt) in Höhe von 16 Prozent auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt. sowie der nach § 130 Abs. 1 SGB V vorgeschriebene Apothekenabschlag von 2,05 € berechnet.

Mit den angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt. Eine vollständige Übersicht über alle auf dem Markt befindliche Originalpackungen nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße ist der Tabelle 3-S zu entnehmen.

Tabelle 3-S: Übersicht der Apothekenabgabepreise des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Artikelname	Menge	Einh.	NG	Anbieter	Apotheken- abgabepreis in Euro
Zytiga 250 mg Tabl.*	120	St	N2	Janssen-Cilag	5445,13
DOCETAXEL Hospira 10mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.L.	2	ml	N1	HOSPIRA	206,69
DOCETAXEL Hospira 10mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.L.	8	ml	N1	HOSPIRA	797,62
DOCETAXEL Hospira 10mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.L.	16	ml	N1	HOSPIRA	1584,07
DOCFREZ 20 mg Pulver u.Lsg.Mittel Durchstechfl.	1	St	N1	SUNP PHARMAC. G.	215,85
DOCFREZ 80 mg Pulver u.Lsg.Mittel Durchstechfl.	1	St	N1	SUNP PHARMAC. G.	834,49
DOCETAXEL Teva 20mg Konz.u.Lsg.Mtl.Durchs.F.	1	St	N1	TEVA	215,85
DOCETAXEL Teva 80mg Konz.u.Lsg.Mtl.Durchs.F.	1	St	N1	TEVA	834,49
DOCETAXIN 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslsg.	1X1	ml	N1	CANCERNOVA	215,85
DOCETAXIN 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslsg.	1X4	ml	N1	CANCERNOVA	834,49
DOCETAXIN 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslsg.	1X7	ml	N1	CANCERNOVA	1471,16
BENDADOCEL 20 mg/ml 20 mg/1 ml Inf.-Lsg.Konz.	1	ml	N1	BENDALIS	218,42
BENDADOCEL 20 mg/ml 80 mg/4 ml Inf.-Lsg.Konz.	4	ml	N1	BENDALIS	844,79
BENDADOCEL 20 mg/ml 140 mg/7 ml Inf.-Lsg.Konz.	7	ml	N1	BENDALIS	1539,68
DOCE onkovis 20mg/ml 20mg z.1ml Kz.z.Hers.Inf.L.	1	ml	N1	ONKOVIS	218,42
DOCE onkovis 20mg/ml 80mg z.4ml Kz.z.Hers.Inf.L.	4	ml	N1	ONKOVIS	844,79
DOCE onkovis 20mg/ml 140mg z.7ml Kz.z.Hers.Inf.L.	7	ml	N1	ONKOVIS	1539,68
TAXCEUS 20 mg 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.	1	St	N1	MEDAC	218,42
TAXCEUS 80 mg 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.	1	St	N1	MEDAC	844,79
TAXCEUS 140 mg 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.	1	St	N1	MEDAC	1471,16
DOCETAXEL HEXAL 10mg/ml 20mg Kon.z.Hers.e.Inf.L.	20	mg	N1	HEXAL	223,27
DOCETAXEL HEXAL 10mg/ml 80mg Kon.z.Hers.e.Inf.L.	80	mg	N1	HEXAL	864,09
DOCETAXEL HEXAL 10mg/ml 160mg Kon.z.Her.e.Inf.L.	160	mg	N1	HEXAL	1709,29
DOCETAXEL NC 10 mg/ml Inf.-Lsg.Konz.	2	ml	N1	NEOCORP	223,27
DOCETAXEL NC 10 mg/ml Inf.-Lsg.Konz.	8	ml	N1	NEOCORP	864,09
DOCETAXEL NC 10 mg/ml Inf.-Lsg.Konz.	16	ml	N1	NEOCORP	1709,29
DOCETAXEL cell pharm 20mg 1 Vial Inf.-Lsg.Konz.	1	St	N1	CELLPHARM	228,22
DOCETAXEL cell pharm 80mg 1 Vial Inf.-Lsg.Konz.	1	St	N1	CELLPHARM	883,94
DOCETAXEL cell pharm 140mg 1 Vial Inf.-Lsg.Konz.	1	St	N1	CELLPHARM	1539,68
DOCETAXEL ratiopharm 20mg/ml Kon.z.He.e.Inf.L.	1	St	N1	RATIOPHARM	228,22
DOCETAXEL ratiopharm 80mg/4ml Kon.z.He.e.Inf.L.	1	St	N1	RATIOPHARM	883,94
DOCETAXEL ratiopharm 140mg/7ml Kon.z.He.e.Inf.L.	1	St	N1	RATIOPHARM	1539,68
DOCETAXEL Actavis 20mg/ml 80mg/4ml K.H.e.Inf.L.	4	ml	N2	ACTAVIS	891,45
DOCETAXEL Actavis 20mg/ml 140mg/7ml K.H.e.Inf.L.	7	ml	÷	ACTAVIS	1552,69
DOCETAXEL Actavis 20mg/ml K.H.e.Inf.L.	1	ml	N1	ACTAVIS	230,09
EUROTERE 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.Loegung	1	ml	N1	LAPHARM	230,1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Artikelname	Menge	Einh.	NG	Anbieter	Apotheken- abgabepreis in Euro
EUROTERE 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.Loegung	4	ml	N1	LAPHARM	891,44
EUROTERE 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.Loegung	7	ml	N1	LAPHARM	1552,7
RIBODOCEL 20 mg Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.Dur.Fl.	1	St	N1	RIBOSEPHARM	230,11
RIBODOCEL 80 mg Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.Dur.Fl.	1	St	N1	RIBOSEPHARM	891,49
RIBODOCEL 160 mg Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.Dur.Fl.	1	St	N1	RIBOSEPHARM	1760,99
TAXOTERE 20 mg/1 ml 1 Vial Inf.-Lsg.Konz.	1	St	N1	SANOFI-AVENTIS	230,11
TAXOTERE 20 mg/1 ml 1 Vial Inf.-Lsg.Konz.	1	St	÷	SANOFI-AVENTIS	-,--
TAXOTERE 80 mg/4 ml 1 Vial Inf.-Lsg.Konz.	1	St	N1	SANOFI-AVENTIS	891,49
TAXOTERE 80 mg/4 ml 1 Vial Inf.-Lsg.Konz.	1	St	÷	SANOFI-AVENTIS	-,--
TAXOTERE 160 mg/8 ml 1 Vial Inf.-Lsg.Konz.	1	St	N1	SANOFI-AVENTIS	1761
TAXOTERE 160 mg/8 ml 1 Vial Inf.-Lsg.Konz.	1	St	÷	SANOFI-AVENTIS	-,--
JEVTANA 60 mg Inf.-Lsg.Konz.	1	St	N1	SANOFI-AVENTIS	5439,05
JEVTANA 60 mg Inf.-Lsg.Konz.	1	St	÷	SANOFI-AVENTIS	-,--
PREDNISON 5 mg GALEN Tabl.	20	St	N1	GALENPHARMA	10,79
PREDNISON 5 mg GALEN Tabl.	50	St	N2	GALENPHARMA	12,82
PREDNISON 5 mg GALEN Tabl.	100	St	N3	GALENPHARMA	15,39
PREDNISON 20 mg GALEN Tabl.	10	St	÷	GALENPHARMA	12,08
PREDNISON 20 mg GALEN Tabl.	20	St	N1	GALENPHARMA	14,13
PREDNISON 20 mg GALEN Tabl.	50	St	N2	GALENPHARMA	19,16
PREDNISON 20 mg GALEN Tabl.	100	St	N3	GALENPHARMA	27,37
PREDNISON 50 mg GALEN Tabl.	10	St	N1	GALENPHARMA	18,31
PREDNISON 50 mg GALEN Tabl.	20	St	÷	GALENPHARMA	26,49
PREDNISON 50 mg GALEN Tabl.	50	St	N2	GALENPHARMA	50,11
CUTASON 5 mg Tabl.	20	St	N1	MIBE	10,79
CUTASON 5 mg Tabl.	50	St	N2	MIBE	12,82
CUTASON 5 mg Tabl.	100	St	N3	MIBE	15,47
CUTASON 20 mg Tabl.	10	St	÷	MIBE	12,08
CUTASON 20 mg Tabl.	20	St	N1	MIBE	14,13
CUTASON 20 mg Tabl.	50	St	N2	MIBE	19,69
CUTASON 20 mg Tabl.	100	St	N3	MIBE	28,12
CUTASON 50 mg Tabl.	10	St	N1	MIBE	18,31
CUTASON 50 mg Tabl.	50	St	N2	MIBE	50,11
PREDNISON ACIS 5 mg Tabl.	20	St	N1	ACIS	10,79
PREDNISON ACIS 5 mg Tabl.	50	St	N2	ACIS	12,82
PREDNISON ACIS 5 mg Tabl.	100	St	N3	ACIS	15,47
PREDNISON ACIS 20 mg Tabl.	10	St	÷	ACIS	12,08
PREDNISON ACIS 20 mg Tabl.	20	St	N1	ACIS	14,13
PREDNISON ACIS 20 mg Tabl.	50	St	N2	ACIS	19,16
PREDNISON ACIS 20 mg Tabl.	100	St	N3	ACIS	27,37

Artikelname	Menge	Einh.	NG	Anbieter	Apotheken- abgabepreis in Euro
PREDNISON ACIS 50 mg Tabl.	10	St	N1	ACIS	18,31
PREDNISON ACIS 50 mg Tabl.	50	St	N2	ACIS	50,11
PREDNI Tablinen 5 mg Tabl.	20	St	N1	WINTHROP	10,92
PREDNI Tablinen 5 mg Tabl.	50	St	N2	WINTHROP	12,82
PREDNI Tablinen 5 mg Tabl.	100	St	N3	WINTHROP	15,47
PREDNI Tablinen 20 mg Tabl.	10	St	÷	WINTHROP	12,08
PREDNI Tablinen 20 mg Tabl.	20	St	N1	WINTHROP	14,13
PREDNI Tablinen 20 mg Tabl.	50	St	N2	WINTHROP	19,16
PREDNI Tablinen 20 mg Tabl.	100	St	N3	WINTHROP	27,37
PREDNISON HEXAL 5 mg Tabl.	20	St	N1	HEXAL	10,92
PREDNISON HEXAL 5 mg Tabl.	50	St	N2	HEXAL	12,82
PREDNISON HEXAL 5 mg Tabl.	100	St	N3	HEXAL	15,39
PREDNISON HEXAL 20 mg Tabl.	20	St	N1	HEXAL	14,13
PREDNISON HEXAL 20 mg Tabl.	50	St	N2	HEXAL	19,16
PREDNISON HEXAL 20 mg Tabl.	100	St	N3	HEXAL	27,37
PREDNISON HEXAL 50 mg Tabl.	10	St	N1	HEXAL	18,31
PREDNISON HEXAL 50 mg Tabl.	20	St	÷	HEXAL	26,49
PREDNISON HEXAL 50 mg Tabl.	50	St	N2	HEXAL	50,11
DECORTIN 5 mg Tabl.	20	St	N1	MERCK	11,04
DECORTIN 5 mg Tabl.	50	St	N2	MERCK	12,82
DECORTIN 5 mg Tabl.	100	St	N3	MERCK	15,47
DECORTIN 5 mg Tabl.	10X20	St	÷	MERCK	-,--
DECORTIN 20 mg Tabl.	10	St	÷	MERCK	12,08
DECORTIN 20 mg Tabl.	20	St	N1	MERCK	14,13
DECORTIN 20 mg Tabl.	50	St	N2	MERCK	19,69
DECORTIN 20 mg Tabl.	100	St	N3	MERCK	28,12
DECORTIN 20 mg Tabl.	20X10	St	÷	MERCK	-,--
DECORTIN 50 mg Tabl.	10	St	N1	MERCK	18,31
DECORTIN 50 mg Tabl.	50	St	N2	MERCK	50,13
DECORTIN 50 mg Tabl.	20X10	St	÷	MERCK	-,--
PREDNISON ratiopharm 5 mg Tabl.	30	St	÷	RATIOPHARM	11,44
PREDNISON ratiopharm 5 mg Tabl.	100	St	N3	RATIOPHARM	15,39
LODOTRA 5mg Tabl.m.veraend.Wirkstofffreisetz.	30	St	÷	MUNDIPHARM	36,44
LODOTRA 5mg Tabl.m.veraend.Wirkstofffreisetz.	100	St	N3	MUNDIPHARM	98,15

- Angeben durch Janssen Cilag GmbH

Die Angaben in Tabelle 3-S beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Online-Version der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15.09.2011 [14]. Angegeben sind nur deutsche Originalpräparate, für die in der Lauer-Taxe ein Apothekenabgabepreis angegeben ist, ohne Berücksichtigung von Re- und Parallelimporten. >>

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) [13]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Abirateronacetat</b>	Zielpopulation: Männliche Patienten mit mCRPC deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist	GPT (ALT)	GPT alle 2 Wochen in ersten 3 Monaten, dann monatl.	GPT 11 x
		GOT (AST)	GOT alle 2 Wochen in ersten 3 Monaten, dann monatl.	GOT 11 x
		Kalium i.S.	Kalium i.S. alle 3 Monate	Serum-Kalium 3 x
		Kreatinin i.S.	Kreatinin i.S. alle 3 Monate	Serum-Kreatinin 3x
		Blutdruckmessung	Blutdruckmessung	Blutdruckmessung 8x
		Gewichtskontrolle	Gewichtskontrolle monatlich	Gewichtskontrolle 8x
		EKG	Echokardiographie vor Beginn und bei Bedarf	Echokardiographie 1x
		Echokardiographie	EKG vor Beginn und bei Bedarf,	EKG 1x
		Prednison	Prednison 10mg täglich	Prednison 225 x
		sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologische Untersuchungen gemäß EBM	sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologischer Untersuchungen gemäß EBM (über 3 Quartale)	GKV Leistung Urologen/Hämatologen 1 x
<b>Abirateronacetat</b>	Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage; Vergleichstherapie)	GPT (ALT)	GPT alle 2 Wochen in ersten 3 Monaten, dann monatl.	GPT 11 x

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	ist Prednison)			
		GOT (AST)	GOT alle 2 Wochen in ersten 3 Monaten, dann monatl.	GOT 11 x
		Kalium i.S.	Kalium i.S. alle 3 Monate	Serum-Kalium 3 x
		Kreatinin i.S.	Kreatinin i.S alle 3 Monate	Serum-Kreatinin 3x
		Blutdruckmessung	Blutdruckmessung	Blutdruckmessung 8x
		Gewichtskontrolle	Gewichtskontrolle monatlich	Gewichtskontrolle 8x
		EKG	Echokardiographie vor Beginn und bei Bedarf	Echokardiographie 1x
		Echokardiographie	EKG vor Beginn und bei Bedarf	EKG 1x
		Prednison	Prednison 10mg täglich	Prednison 225 x
		sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologische Untersuchungen gemäß EBM	sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologischer Untersuchungen gemäß EBM (über 3 Quartale)	GKV Leistung Urologen/Hämatologen 1 x
<b>Abirateronacetat</b>	Patientenkollektiv B (eignet sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Re-Therapie)	GPT (ALT)	GPT alle 2 Wochen in ersten 3 Monaten, dann monatl.	GPT 11 x
		GOT (AST)	GOT alle 2 Wochen in ersten 3 Monaten, dann monatl.	GOT 11 x
		Kalium i.S.	Kalium i.S. alle 3 Monate	Serum-Kalium 3 x

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Kreatinin i.S.	Kreatinin i.S alle 3 Monate	Serum-Kreatinin 3x
		Blutdruckmessung	Blutdruckmessung	Blutdruckmessung 8x
		Gewichtskontrolle	Gewichtskontrolle monatlich	Gewichtskontrolle 8x
		EKG	Echokardiographie vor Beginn und bei Bedarf	Echokardiographie 1x
		Echokardiographie	EKG vor Beginn und bei Bedarf	EKG 1x
		Prednison	Prednison 10mg täglich	Prednison 225 x
		sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologische Untersuchungen gemäß EBM	sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologischer Untersuchungen gemäß EBM (über 3 Quartale)	GKV Leistung Urologen/Hämatologen 1 x
<b>Docetaxel-Re-Therapie</b>	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom	Blutbild	Blutbild wöchentl.	Blutbild 9x
		GPT (ALT)	GPT	GPT 3x
		GOT (AST)	GOT	GOT 3x
		GGT	GGT	GGT 3x
		Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin 3x
		Alkal. Phosph. i.S. (AP)	AP	AP 3x
		Elektrolyte i.S.	Elektrolyte i.S.	Elektrolyte 3x
		Kreatinin i.S.	Kreatinin und Elektrolyte vor jedem Zyklusstart	Kreatinin 3x
		Blutdruckmessung	Blutdruckmessung alle 3 Monate	Blutdruckmessung 1x
		Gewichtskontrolle	Gewichtskontrolle	Gewichtskontrolle 3x

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		gemäß EBM	vor jedem Zyklusstart	
		Echokardiographie	Echokardiographie alle 3 Monate	Echokardiographie 1x
		EKG	EKG alle 3 Monate	EKG 1x
		Prednison	Prednison 10mg täglich	Prednison 63 x
		sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologische Untersuchungen	sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologischer Untersuchungen gemäß EBM (über 1 Quartal)	GKV Leistung Urologen/Hämatologen 1 x
<b>Cabazitaxel</b>	Behandlung von Patienten mit hormon-refraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	Blutbild	Blutbild wöchentl.	Blutbild 18x
		GPT (ALT)	GPT	GPT 18x
		GOT (AST)	GOT	GOT 18x
		GGT	GGT	GGT 18x
		Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin 18x
		Elektrolyte i.S.	Harnstoff und Elektrolyte wöchentlich und vor jedem Zyklusstart	Elektrolyte 18x
		Kreatinin i.S.	Kreatinin	Kreatinin 18x
		Alkal. Phosph. i.S. (AP)	AP	AP 18x
		Blutdruckmessung	Blutdruckmessung alle 3 Monate	Blutdruckmessung 2x
		Gewichtskontrolle	Gewichtskontrolle vor jedem Zyklusstart	Gewichtskontrolle 6x
		Echokardiographie	Echokardiogra-	Echokardiographie 1x

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
			phie vor Therapiestart und bei Bedarf,	
		EKG	EKG alle 3 Monate	EKG 2x
		Prednison	Prednison 10mg täglich	Prednison 126 x
		sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologische Untersuchungen gemäß EBM	sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologischer Untersuchungen gemäß EBM (über 2 Quartale)	Prednison 126 x GKV Leistung Urologen/Hämatologen 1 x
<b>Prednison</b> (als Repräsentant für die palliative Behandlung)	Patienten mit hormon-refraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, für die eine spezifische antitumoröse Therapie nicht in Frage kommt	Blutbild	Blutbild	Blutbild 4x
		GPT (ALT)	GPT	GPT 4x
		GOT (AST)	GOT	GOT 4x
		GGT	GGT	GGT 4x
		Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin 4x
		Alkal. Phosph. i.S. (AP)	AP	AP 4x
		Elektrolyte i.S.	Elektrolyte monatlich	Elektrolyte 4x
		Kreatinin i.S.	Kreatinin monatlich	Kreatinin 4x
		sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologische Untersuchungen gemäß EBM	sonstige ärztliche Leistungen inkl. radiologischer Untersuchungen gemäß EBM (über 2 Quartale)	GKV Leistung Urologen/Hämatologen 1 x

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

## <<ABIRATERONACETAT

Bei Abirateronacetat handelt es sich um ein Medikament mit oraler Verabreichung, das der Patient zu Hause einnehmen kann. Somit entfallen Verabreichungskosten beruhend auf Materialverbrauch (z.B. Infusionsbesteck), Inanspruchnahme von Personal oder durch ein spezielles klinisches Setting. Art und Häufigkeit der oben genannten Laboruntersuchungen oder Monitoring-Maßnahmen während der Anwendung sowohl für Patientenkollektiv A als auch für Patientenkollektiv B basieren auf Angaben der Fachinformation [1]. Die Behandlungsdauer von 32 Wochen basiert auf der in der Zulassungsstudie beobachteten medianen jährlichen Behandlungsdauer der mCRPC Patienten [2,10]. Wie im Abschnitt 3.3.1 berichtet, wird davon ausgegangen, dass sich die mediane Behandlungsdauer auf die Situation ausserhalb des Studenumfeldes übertragen lässt. Da es im Rahmen der Zulassungsstudie unter Abirateronacetat zu Anstiegen der Transaminasen und zu Flüssigkeitsretention gekommen war, sollten die Lebertransaminasen und die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Hierzu wird in den ersten 3 Monaten eine Kontrolle der Transaminasen in 2-wöchigen, ab dem 4. Monat in monatlichen Abständen empfohlen, da es durch den Eingriff in den Mineralokortikoidhaushalt zu entsprechenden Verschiebungen kommen kann, die es auszugleichen gilt. Die Nierenfunktion sowie die Kontrolle der Elektrolyte sollte daher monatlich erfolgen. Da es keine klinischen Daten zur Sicherheit des Einsatzes von Abirateronacetat bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder einer Einschränkung der linksventrikulären kardialen Ejektionsfraktion < 50% gibt, sollte diese Einschränkung der Herzfunktion vor Therapiebeginn mittels Echokardiographie ausgeschlossen werden. Auch eine arterielle Hypertonie sollte wegen möglicher Verschiebung des Elektrolythaushaltes (speziell des Kaliumspiegels) vor Therapiebeginn kontrolliert sein. Wegen möglicher Flüssigkeitsretention ist auch eine Kontrolle des Körpergewichtes einmal pro Monat anzuraten.

## DOCETAXEL-RE-THERAPIE

Die klinischen Daten zur Therapiedauer und zu möglichen Nebenwirkungen mit den daraus resultierenden Empfehlungen zu Untersuchungsgängen beruhen im Wesentlichen auf einer klinischen Studie von di Lorenzo et al [4], in welcher die Re-Therapie mit Docetaxel bei kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen untersucht wurde, sowie auf der Fachinformation mit den Angaben aus den Zulassungsstudien für Docetaxel-Monotherapien [15]. Die Hauptprobleme einer Docetaxel-Monotherapie (v.a. auch als Re-Therapie, da hier immer bereits mehrere Zyklen Docetaxel verabreicht worden sind) stellen laut Fachinformation die Neutropenien sowie Flüssigkeitsretentionen und Leberfunktionsstörungen dar. Aus diesem Grund sollten vor jeder Docetaxel-Gabe und in der nachfolgenden Nadir-Phase eines jeden Zyklus mehrere Blutbilduntersuchungen mit Differenzierung der Blutzellen durchgeführt werden, da eine Weiterführung der Chemotherapie erst bei konstant ausreichenden Leukozyten und Neutrophilen erfolgen sollte. Insgesamt muss man bei einer Docetaxel-Re-Therapie auf Grund der Docetaxel-Vorbehandlung und der dadurch bestehenden geringeren

Knochenmarksreserve mit mindestens 3 Blutbilduntersuchungen pro Zyklus rechnen. Zur Überprüfung der Nierenfunktion und des Elektrolythaushaltes bei vermehrt induzierter Flüssigkeitsretention sind einmal pro Zyklus auch Untersuchungen des Kreatinins und der Elektrolyte anzuraten sowie ebenfalls Untersuchungen des Bilirubins und der Lebertransaminasen sowie der alkalischen Phosphatase, da es bei eingeschränkter Leberfunktion zu anhaltenden und verstärkten Nebenwirkungen kommen kann. Da Docetaxel auch Herzrhythmusstörungen auslösen kann, sollte vor der Wiederaufnahme einer Docetaxel-Therapie die Herzfunktion mittels Echokardiographie, EKG und Blutdruckmessung untersucht werden (auch zum Ausschluss einer möglichen kardialen Ursache bei Flüssigkeitsretention). Im Verlauf der Therapie wäre bei erhöhter Rate an Herzrhythmusstörungen dagegen ein weiteres EKG notwendig. Als weitere Untersuchung zur Beurteilung einer möglichen Flüssigkeitsretention sind regelmäßig Gewichtskontrollen angezeigt.

### CABAZITAXEL

Die klinischen Daten zur Therapiedauer und zu möglichen Nebenwirkungen mit den daraus resultierenden Empfehlungen zu Untersuchungsgängen beruhen auf der Fachinformation für Jevtana® mit den Angaben aus der entsprechenden Zulassungsstudie bei kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen nach Docetaxel-Vorbehandlung [1]. Auf Grund der hohen Rate an schweren Neutropenien werden gemäß Fachinformation vor jedem Therapiezyklus und jede weitere Woche Differenzialblutuntersuchungen empfohlen, so dass man 3 mindestens solche Untersuchungen pro Zyklus rechnen muss. Da es auch zu Nierenversagen unter Cabazitaxel kommen kann, werden zu den Blutbilduntersuchungen auch Untersuchungen der Nierenfunktion mittels Kreatinin und Harnstoff angeraten. Zu diesen Zeitpunkten sollte auch die Leberfunktion überprüft werden, da Cabazitaxel bei eingeschränkter Leberfunktion, dargestellt als erhöhter Bilirubin-Spiegel und/oder Erhöhung der Transaminasen und/oder Erhöhung der alkalischen Phosphatase i.S. einer cholestatischen Störung, streng kontraindiziert ist. Cabazitaxel kann auch kardiologische Störungen (am häufigsten Tachykardien und Vorhofflimmern) bewirken, weswegen vor Behandlungsstart die Herzfunktion mittels Echokardiographie, EKG und Blutdruckmessung beurteilt werden sollte. Das EKG sollte ebenso wie die Blutdruckkontrolle alle 3 Monate unter Therapie wiederholt werden. Eine Gewichtskontrolle ist vor Therapiestart und vor jedem Zyklus angezeigt.

### PREDNISON (als Repräsentant für die palliative Behandlung)

Die Therapiezeiten für Prednison bzw. Best Supportive Care beruhen auf den Ergebnissen der Abirateronacetat-Zulassungsstudie, da hier Best Supportive Care (bzw. Placebo plus Prednison) den Vergleichsarm darstellte. Die Empfehlungen zu Untersuchungen bei Best Supportive Care beruhen auf onkologischen Erfahrungswerten, da es keine standardisierten Empfehlungen in diesem Setting gibt. Zur Überprüfung der Nieren- und Leberfunktion sind einmal pro Monat Bilirubin, Transaminasen, Kreatinin und Elektrolyte zu überprüfen. Zusätzlich ist eine Überprüfung des Blutbildes und der alkalischen Phosphatase anzuraten, da es auf Grund der gehäuft auftretenden Knochenmetastasierung zu Erhöhung der alkalischen Phosphatase kommen kann, was wiederum aus palliativmedizinischer Sicht weitere

Intervention wie z.B. palliative Bestrahlung zu Knochenstabilisierung nach sich ziehen könnte. Auch kann es bei massiver Knochenmetastasierung und dadurch bedingter Infiltration des Knochenmarkes zu verringerter Produktion von Blutzellen kommen, weswegen hier Blutbildkontrollen angezeigt sind.

Bei **allen** Therapien bilden die sonstigen GKV-Leistungen der Urologen/Hämatonkologen jeweils den Median der Abrechnungsleistungen der einzelnen Versorgungsformen (niedergelassene Ärzte, Hochschulambulanzen, §116b SGBV Ambulanzen, ermächtigte Ärzte) sowie der durchschnittlichen radiologischen Untersuchungen in den einzelnen Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) bezogen auf die pro Behandlungsdauer abgerechneten Quartale dar [13].

Der zusätzliche Verbrauch an Prednison richtet sich sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an der jeweiligen Behandlungsdauer aus, die im Abschnitt 3.3.1 beschrieben ist. Prednison wird sowohl bei Abirateronacetat und Docetaxel als auch bei Cabazitaxel laut Fachinformationen bei Patienten mit hormonrefraktärem metastasierendem Prostatakarzinom in Kombination mit dem jeweiligen Wirkstoff gegeben [1,12,15].>>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung gemäß EBM</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
vollständiges Blutbild mit autom. Differenzierung	1,10
Bilirubin gesamt	0,25
Kreatinin	0,25
alkalische Phosphatase AP	0,25
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT (ALT, Alanin-Aminotransferase)	0,25
Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT (AST, Aspartat-Aminotransferase)	0,25
Gamma-Glutamyl-Transferase GGT	0,25
Natrium	0,25
Kalium	0,25

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung gemäß EBM</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
Calcium	0,25
Grundpauschale Labormedizin	1,40
Versichertenpauschale bei Kardiologen ab 60. LJ (für Echokardiographien)	21,18
Echokardiographie mit Farbdoppler	33,25
Versichertenpauschale bei Hausärzten ab 60. LJ (für EKG bei Urologen)	35,70
Prednison 10 mg	0,27
GKV-Leistungen Urologen/Hämatonkologen (Therapiedauer 225 Tage Abirateron)	1126,55
GKV-Leistungen Urologen/Hämatonkologen (Therapiedauer 63 Tage Docetaxel Re-Therapie)	845,10
GKV-Leistungen Urologen/Hämatonkologen (Therapiedauer 126 Tage Cabazitaxel)	973,16
GKV-Leistungen Urologen/Hämatonkologen (Therapiedauer 109 Tage Best Supportive Care)	109,17

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

<<Die dargestellten Laborparameter und die im EBM aufgeführten Euro-Werten stellen dabei die Kosten pro Untersuchung dar, die für die GKV anfallen. Zusätzlich wird einmal pro Quartal eine Laborgrundpauschale fällig. Für die Echokardiographie wird sowohl bei den onkologisch behandelnden internistischen Onkologen als auch bei den Urologen eine Überweisung zu einem Kardiologen notwendig sein, da beide onkologischen Fachgruppen im Normalfall diese Echokardiographie nicht selbst durchführen würden. Aus diesem Grund müssen für eine solche Echokardiographie eine Grundpauschale der internistischen Fachgruppe Kardiologie sowie die EBM-Leistungen für eine Echokardiographie mit Farbdoppler als Kosten angesetzt werden. Bei den Urologen wird auch das EKG in der Regel nicht selbst durchgeführt, da die Fragestellungen nach Tachykardien oder Vorhofflimmern von den Urologen meist nicht beantwortet werden kann. In der Regel erfolgt daher für ein alleiniges EKG die Einbindung des Hausarztes, so dass hier eine zusätzliche Hausarztgrundpauschale als Kosten berechnet werden muss. Bei einer Notwendigkeit für eine Echokardiographie würde dagegen das EKG als Leistung durch die Kardiologen-Grundpauschale abgedeckt sein. Durch die Unterscheidung, ob die Messungen vom Kardiologen oder Hausarzt durchgeführt werden, ergeben sich als EKG Kosten Euro-Werte von 0,00 € (Kardiologe, mit Echokardiographiepauuschale abgedeckt) bis 35,70 € (Hausarzt). Blutdruckmessungen und Gewichtskontrollen gehören dagegen zu den Standardleistungen, die durch die Grundpauschalen der jeweiligen Fachgruppen bereits abgedeckt sind und nicht gesondert abgerechnet werden.

Zur Berechnung der Kosten pro Einheit zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen wurden die gemäß der jeweiligen Fachinformationen zusätzlich durchzuführenden Leistungen herangezogen. Als Basis der ärztlichen GKV-Leistungen gilt der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM-Katalog, Stand 2. Quartal 2011) [16], der die zur Abrechnung kommenden vertragsärztlich-ambulanten Leistungen enthält. Der aktuell geltende Orientierungspunktwert lag bei 3,5048 Cent [16].

Bei der Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen der Urologen/Hämatonkologen wurde jeweils der Median aus den Erlösen gemäß der Vergütungssystematik der einzelnen Versorgungsformen (niedergelassene Ärzte, Hochschulambulanzen, § 116b SGB V Institutsambulanzen, ermächtigte Ärzte) sowie die durchschnittlichen Kosten bei radiologischen Untersuchungen gemäß EBM über alle KV-Regionen berücksichtigt. Dabei wurden die unterschiedlichen Kalkulationszeiträume abhängig von der jeweiligen Therapiedauer berücksichtigt [13]. Als Basis der ärztlichen GKV-Leistungen gilt der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) in der aktuell geltenden Version [16] bei einem aktuell geltenden Orientierungspunktwert von 3,5048 Cent [16]. Die Berechnungen erfolgten für die Fachgruppen Urologie und Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie, die maßgeblich an der Behandlung von Patienten mit kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen beteiligt sind. Für die Endberechnungen der Jahrestherapiekosten wurden aus den jeweiligen Ergebnissen der Fachgruppen ein Mittelwert gebildet.

Die Detailberechnungen der Kosten für die GKV wurden für die 17 regionalen KVen unter Verwendung der Honorarsystematiken, der Fallwerte für Regelleistungs- (RLV) und qualitätsgebundenes Zusatzvolumen (QZV) sowie für „freie Leistungen“ (FL) des Quartals 3/2011 umgesetzt. Bei der Berechnung der onkologischen Behandlungsleistungen wurden für die Infusionen von Cabazitaxel und Docetaxel praxisklinische Betreuungsleistungen über mehr als 2 Stunden als EBM-Leistung 01510 pro Infusion angesetzt.

Bei den gemäß Fachinformation geforderten Zusatzleistungen erfolgte eine Umsetzung in EBM-Leistungen und eine Festlegung der Anzahl auf der Basis der genannten Anforderungen. Bei kardiologischen Spezialleistungen (Echokardiographie, EKG) wurden danach unterschieden, ob die primäre onkologische Behandlung durch einen Urologen oder durch einen Internisten mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie durchgeführt wurde. Bei Urologen wurden für die Echokardiographie (inkl. EKG) Leistungen eines hinzugezogenen Kardiologen, für ein alleiniges EKG Leistungen eines hinzugezogenen Hausarztes berechnet. Bei den Hämatologen/Onkologen wurden nur Leistungen für eine Echokardiographie durch einen hinzugezogenen Kardiologen berücksichtigt.

In Ergänzung zu den Vertragsärzten wurden auch Kalkulationen für die Leistungserbringung in einer KV-ermächtigten Krankenhausambulanz, einer Krankenhausambulanz nach § 116b SGB V und einer Hochschulambulanz nach § 117 SGB V unter Verwendung von Durchschnittsparametern und Abrechnungsspezifitäten gemäß Angaben dort tätiger Ärzte (z.B. Quartalspauschale in Hochschulambulanzen von 38,50 € pro Patient) erstellt. In der KV-

Ermächtigungs- und in der § 116b-Krankenhausambulanz wurden die notwendigen Leistungen wie bei den Vertragsärzten in EBM-Leistungen transferiert und dann gemäß geltenden Bedingungen berechnet. In der Hochschulambulanz wurden die Leistungen als Quartalspauschale gesetzt und nicht einzeln berechnet [13].

Bei den Kosten für 10 mg Prednison wurden die Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V berücksichtigt.>>

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Abirateronacetat	Zielpopulation:  Patienten mit mCRPC deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist  (5950 Patienten)	Grundpauschale Labor	1,40	8.330,00
		GPT 11 x	2,75	16.362,50
		GOT 11 x	2,75	16.362,50
		Serum-Kalium 3 x	0,75	4.462,50
		Serum-Kreatinin 3x	0,75	4.462,50
		Blutdruckmessung 8x	In Pauschalen	In Pauschalen
		Gewichtskontrolle 8x	In Pauschalen	In Pauschalen
		Echokardiographie 1x	54,43	323.858,50
		EKG 1x	0,00 - 35,70*	0,00 -212.415,00
		<b>GESAMT</b>	<b>62,83 - 98,53</b>	<b>373.838,50 - 586.253,50</b>
		Prednision 225x	60,02	357.119,00
		GKV-Leistungen Urologen/ Hämatonkologen	1.126,55	6.702.972,50

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		(Therapiedauer 225 Tage Abirateronacetat)		
Abirateronacetat	Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage; Vergleichstherapie ist Prednison)  (4463 Patienten)	Grundpauschale Labor	1,40	6.248,20
		GPT 11 x	2,75	12.273,25
		GOT 11 x	2,75	12.273,25
		Serum-Kalium 3 x	0,75	3.347,25
		Serum-Kreatinin 3x	0,75	3.347,25
		Blutdruckmessung 8x	In Pauschalen	In Pauschalen
		Gewichtskontrolle 8x	In Pauschalen	In Pauschalen
		Echokardiographie 1x	54,43	242.921,09
		EKG 1x	0,00 - 35,70*	0,00 - 159.329,10
		<b>GESAMT</b>	<b>62,83 - 98,53</b>	280.410,29 - 439.739,39
		Prednison 225x	60,02	267.869,26
		GKV-Leistungen Urologen/Hämatonkologen (Therapiedauer 225 Tage Abirateron)	1.126,55	5.027.792,65
Abirateronacetat	Patientenkollektiv B (eignet sich prinzipiell für eine	Grundpauschale Labor	1,40	2.081,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Re-Therapie) (1487 Patienten)			
		GPT 11 x	2,75	4.089,25
		GOT 11 x	2,75	4.089,25
		Serum-Kalium 3 x	0,75	2.974,00
		Serum-Kreatinin 3x	0,75	2.974,00
		Blutdruckmessung 8x	In Pauschalen	In Pauschalen
		Gewichtskontrolle 8x	In Pauschalen	In Pauschalen
		Echokardiographie 1x	54,43	80.937,41
		EKG 1x	0,00 - 35,70*	0,00 - 53.085,90
		<b>GESAMT</b>	<b>62,83 - 98,53</b>	93.428,21 - 146.514,11
		Prednison 225x	60,02	89.249,74
		GKV-Leistungen Urologen/Hämatonkologen (Therapiedauer 225 Tage Abirateron)	1.126,55	1.675.179,85
Docetaxel-Re-Therapie	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (5950 Patienten)	Grundpauschale Labor	1,40	8.330,00
		Blutbild 9x	9,90	58.905,00
		GPT 3x	0,75	4.462,50
		GOT 3x	0,75	4.462,50

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		GGT 3x	0,75	4.462,50
		Bilirubin 3x	0,75	4.462,50
		Alkal. Phosph. i.S (AP) 3x	0,75	4.462,50
		Elektrolyte (Na,K,Ca)3x	2,25	13.387,50
		Kreatinin 3x	0,75	4.462,50
		Blutdruckmessung 1x	In Pauschale	In Pauschale
		Echokardiographie 1x	54,43	323.858,50
		EKG 1x	0,00 - 35,70*	0,00 -212.415,00
		Gewichtskontrolle 3x	In Pauschale	In Pauschale
		<b>GESAMT</b>	<b>72,48 - 108,18</b>	<b>431.256,00 - 643.671,00</b>
		Prednison 63x	16,81	100.019,50
		GKV-Leistungen Urologen/Hämatonkologen (Therapiedauer 63 Tage Docetaxel)	845,00	5.027.750,00
Cabazitaxel	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (5950 Patienten)	Blutbild 18x	19,80	117.810,00
		GPT 18x	4,50	26.775,00
		GOT 18x	4,50	26.775,00
		GGT 18x	4,50	26.775,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bilirubin 18x	4,50	26.775,00
		Alkal. Phosph. i.S (AP) 18x	4,50	26.775,00
		Elektrolyte (Na,K,Ca)18x	13,50	80.325,00
		Kreatinin 18x	4,50	26.775,00
		Blutdruckmessung 2x	In Pauschale	In Pauschale
		Echokardiographie 1x	54,43	323.858,50
		EKG 2x	0,00 - 71,40*	0,00 - 424.830,00
		Gewichtskontrolle 6x	In Pauschale	In Pauschale
		<b>GESAMT</b>	<b>114,73 - 186,13</b>	<b>682.643,50 - 1.107.473,50</b>
		Prednison 126x	33,62	200.039,00
		GKV-Leistungen Urologen/Hämatonkologen (Therapiedauer 126 Tage Cabazitaxel)	973,16	5.790.302,00
Prednison (als Repräsentant für die palliative Behandlung)	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, für die eine spezifische antitumoröse Therapie nicht in Frage kommt (5950 Patienten)	Blutbild 4x	4,40	26.180,00
		GPT 4x	1,00	5.950,00
		GOT 4x	1,00	5.950,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		GGT 4x	1,00	5.950,00
		Bilirubin 4x	1,00	5.950,00
		Alkal. Phosph. i.S (AP) 4x	1,00	5.950,00
		Elektrolyte (Na,K,Ca)4x	3,00	17.850,00
		Kreatinin 4x	1,00	5.950,00
		<b>GESAMT</b>	<b>13,40</b>	<b>79.730,00</b>
		GKV-Leistungen Urologen/ Hämatonkologen (Therapiedauer 109 Tage Best Supportive Care)	109,17	649.561,50

\* Durch die Unterscheidung, ob die Messungen vom Kardiologen oder Hausarzt durchgeführt werden, ergeben sich als EKG Kosten Euro-Werte von 0,00€ (Kardiologe, mit Echokardiographiepauschale abgedeckt) bis 35,70€ bzw. 71,40€ (Hausarzt).

### Anmerkungen:

Echokardiographie:	Kosten ergeben sich aus Grundpauschale für Fachgruppe Kardiologie + Kosten Echokardiographie mit Farbdoppler
EKG	EKG ist bei Fachgruppe Hämatologie-Onkologie in Grundpauschale enthalten; bei Urologen wird EKG über Grundpauschale für Fachgruppe Hausärzte abgerechnet
Blutdruckmessung	Das Blutdruckmessen ist in den Grundpauschalen der einzelnen Fachgruppen enthalten
Gewichtskontrolle	Gewichtskontrollen sind in den Grundpauschalen der einzelnen Fachgruppen enthalten

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

*Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.3.1, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
Abirateronacetat	Zielpopulation: Männliche Patienten mit mCRPC deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist (Zielpopulation = Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen) (5950 Patienten)	36.786,18 bis 36.821,88	218.877.771,00 - 219.090.186,00
Abirateronacetat	Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel- Therapie in Frage; Vergleichstherapie ist Prednison) (4463 Patienten)	36.786,18 bis 36.821,88	164.176.721,30 - 164.336.050,40
Abirateronacetat	Patientenkollektiv B (eignet sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Re- Therapie) (1487 Patienten)	36.786,18 bis 36.821,88	54.701.049,66 - 54.754.135,56
Docetaxel-Re-Therapie	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (5950 Patienten)	4.753,05 bis 4.788,75	28.280647,50 - 28.493062,50
Cabazitaxel	Behandlung von Patienten mit hormon- refraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel- basierten Therapieschema vorbehandelt sind	22.423,61 bis 22.495,01	133.420.479,50 - 133.845.309,50

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
	(5950 Patienten)		
Prednison (als Repräsentant für die palliative Behandlung)	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, für die keine spezifische antitumoröse Therapie in Frage kommt (5950 Patienten)	151,60	902.020,00

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Die Wertebereiche entstehen durch EKG-Leistungen, die von Kardiologen oder Hausärzten durchgeführt und mit unterschiedlichen Honoraren abgerechnet werden können.

Tabelle 3-T: Auflistung der Einzelkosten pro Therapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Abirateronacetat  (Zielpopulation sowie Patientenkollektiv A und Patientenkollektiv B)	Zytiga = 35.536,78 Prednison = 60,02 GKV-Leistungen Urologen/Häm-Onko = 1.126,55 Zusatzleistungen: 62,83 - 98,53
Docetaxel-Re-Therapie	Docetaxel = 3.818,76 Prednison = 16,81 GKV-Leistungen Urologen/Häm-Onko = 845,00 Zusatzleistungen: 72,48 - 108,18
Cabazitaxel	Cabazitaxel = 21.302,10 Prednison = 33,62 GKV-Leistungen Urologen/Häm-Onko = 973,16 Zusatzleistungen: 114,73 - 186,13
Prednison (als Repräsentant für die palliative Behandlung)	Prednison = 29,43 GKV-Leistungen Urologen/Häm-Onko = 109,17 Zusatzleistungen: 13,40

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten setzen sich zusammen aus den Jahreskosten für die erforderlichen Medikamente und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und

Zusatzleistungen. Letztere können jeweils aus der Tabelle 3-9 entnommen werden. Die Wertebereiche bei den Zusatzleistungen entstehen durch EKG-Leistungen, die von Kardiologen oder Hausärzten durchgeführt und mit unterschiedlichen Honoraren abgerechnet werden können. Die Jahrestherapiekosten für die Medikamente wurden folgendermaßen berechnet:

Zur Berechnung wurden die DDD-Festlegungen verwendet (vgl. Tabelle 3-T); Abirateronacetat DDD: 1000 mg, Cabazitaxel DDD: 2,14 mg, Docetaxel DDD: 6,43 mg, für Prednison die amtliche DDD von 10 mg). Mit diesen Angaben und den Kosten der jeweiligen Arzneimittel wurden die Kosten pro DDD berechnet und mit dem durchschnittlichen Verbrauch an DDD pro Patient in der jeweiligen Population bzw. Patientengruppe multipliziert [13]. Die sich daraus ergebenden Jahresmedikamentenkosten pro Patient wurden zu den Kosten für GKV-Leistungen Urologen/Hämato-Onkologen sowie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen addiert und zuletzt mit den Patientenzahlen der jeweiligen Populationen bzw. Patientengruppen zu den gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV multipliziert. >>

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

<< Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Patienten mit mCRPC, die eine Docetaxel-haltige Erstlinientherapie erhalten) wurde in Abschnitt 3.2.3 auf 5950 Männer für das Jahr 2011 geschätzt, welche sich auf die Patientenkollektive A (4463 Männer) und B (1487 Männer) verteilen. Eine konservative Betrachtung geht davon aus, dass all diese Patienten überleben und früher oder später einen Progress nach der Therapie mit Docetaxel erleiden und somit eine Behandlungsnotwendigkeit in einer weiteren Therapielinie besteht.

Patienten im Kollektiv A kommen aufgrund des Auftretens von Unverträglichkeiten gegen Docetaxel oder aufgrund des Auftretens einer Resistenz gegen Docetaxel für eine Re-Therapie mit Docetaxel nicht in Frage. Für dieses Patientenkollektiv existiert eine Behandlungslücke. Vergleichstherapie ist Prednison, Prednisolon oder Dexamethason.

Patienten im Kollektiv B haben auf eine Docetaxel-Therapie angesprochen und einen Progress erst 3 Monate oder später nach Beendigung der Docetaxel-Therapie erlitten, es bestehen keine Toxizitäten gegenüber Docetaxel. Diese Patienten eignen sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie. Vergleichstherapie ist in diesem Fall die Docetaxel-Re-Therapie.

Abirateronacetat kann in beiden Kollektiven eingesetzt werden. Die tatsächlichen Versorgungsanteile für Abirateronacetat in den jeweiligen Patientenkollektiven werden insbesondere von zwei Faktoren bestimmt:

- Erstens, der Eignung für eine Therapie mit Abirateronacetat, d.h. Berücksichtigung von Kontraindikationen, und
- zweitens, der Verfügbarkeit alternativer Therapieformen (über Docetaxel hinaus).

Als Kontraindikationen zu Abirateronacetat sind in der Fachinformation lediglich die Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den sonstigen Bestandteilen oder aber eine potentielle Schwangerschaft genannt [1]. Dem Consort-Diagramm zur COU-AA-301 Studie ist zu entnehmen, dass von den 1542 Patienten, welche auf Eignung zur Teilnahme an der Studie untersucht wurden, 347 Patienten (22,5%) aufgrund von Ausfällen während des Screenings nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet waren [17]. Im CSR ist keine Aufschlüsselung gelistet, warum diese Patienten nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet waren. Es ist zu erwarten, dass diese Rate an „Nicht-Eignung zur Therapie mit Abirateronacetat“ in der COU-AA-301 Studie eine Überschätzung für den Behandlungsalltag darstellt, da die Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der COU-AA-301 Studie neben den oben genannten Kontraindikationen noch weitere Ausschlussgründe, wie z.B. bei Patienten mit schwer kardialer Herzerkrankung, schwergradiger Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie Patienten mit chronischer Leberwerterhöhung aufgrund einer viralen Hepatitis umfasste [10]. Daher wird geschätzt dass ca. 10% der mCRPC-Patienten, die eine Docetaxel-haltige Erstlinientherapie erhalten haben, nicht für die Behandlung mit Abirateronacetat in Betracht kommen.

Über die derzeitige Versorgungssituation mit Docetaxel als Zweitlinienchemotherapie sind keine öffentlichen Informationen vorhanden (vergleiche Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4). Auf Basis einer Analyse eines klinischen Prostatakrebsregisters lässt sich schätzen, dass im Behandlungsalltag ca. 33% der mit Docetaxel vorbehandelten Patienten eine Docetaxel-haltige Zweitlinientherapie erhalten (vergleiche. Abschnitt 3.2.1, Stand Juli 2001) [18]. Es ist jedoch unklar, ob diese Patienten einen späten Progress erlitten hatten und somit überhaupt für eine Re-Therapie mit Docetaxel geeignet waren. Da die Therapie mit einer Docetaxel-Re-Therapie jedoch mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen verbunden ist bei gleichzeitig fehlendem Nachweis einer Überlebensverlängerung (vergleiche Abschnitt 3.2.2), ist davon auszugehen, dass nach Einführung von Abirateronacetat deutlich weniger Patienten eine Re-Therapie mit Docetaxel erhalten werden, als noch im Juli 2011. Dies ist auch im Einklang mit der EAU-Leitlinie 2011, welche eine Docetaxel-Zweitlinientherapie empfiehlt, wenn die Patienten für Abirateronacetat oder Cabazitaxel nicht geeignet sind [19] und der

Konsultationsfassung der deutschen S3-Leitlinien, welche die Docetaxel-Re-therapie nachrangig nach der Gabe von Abirateronacetat oder Cabazitaxel mit dem Empfehlungsgrad „0“ bestimmt [7].

Im März 2011 wurde die Marktzulassung für das Zweitlinienchemotherapeutikum Cabazitaxel erteilt, dessen Anwendungsgebiet sich mit dem Anwendungsgebiet von Abirateronacetat überschneidet. Cabazitaxel wird in der Konsultationsfassung der S3-Leitlinien vom September 2011 ebenso wie Abirateronacetat mit einem Empfehlungsgrad A empfohlen. Die Experten weisen jedoch für den Einsatz von Cabazitaxel darauf hin, dass der Patient auch „über die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere über die erhöhte Rate v.a. an hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen“, informiert werden soll [7]. Auch wenn derzeit keine Studien zu Patientenpräferenzen bezüglich der Therapiepräferenzen nach vorangegangener Docetaxeltherapie vorliegen, ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Patienten die Therapie mit Abirateronacetat aufgrund des verhältnismäßig gut kontrollierbaren Nebenwirkungsspektrums und der einfachen oralen Einnahme bevorzugen wird. Abirateronacetat ist einfach in der Anwendung, insbesondere im Vergleich zu Cabazitaxel, welches dem Patienten als Zubereitung unter ärztlicher Aufsicht appliziert wird. In der Konsultationsfassung der S3-Leitlinien wird darauf hingewiesen, dass Cabazitaxel nur durch erfahrene Ärzte verabreicht werden soll, ein sorgfältiges Monitoring ist unerlässlich [7]. In der Fachinformation zu Cabazitaxel findet sich der Hinweis, dass die Anwendung von Cabazitaxel auf Einrichtungen beschränkt sein sollte, die auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisiert sind, und sie nur durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt erfolgen sollte. Möglichkeiten zur Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hypotonie und Bronchospasmus müssen vorhanden sein [12].

Verschiedene neue Wirkstoffe befinden sich in der Erprobungsphase in klinischen Phase III Studien zur Anwendung beim hormonrefraktären Prostatakarzinom nach vorangegangener Chemotherapie. In den Jahren 2012 bis 2016 ist mit der Marktzulassung von Alpharadin [20], MDV3100 [21], Ipilimumab [22], Custirsen [23], Orteronel [18] und Cabozantinib [24] zu rechnen. Daher ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil von Abirateronacetat bei der in diesem Nutzendossier adressierten Zielpopulation zwar zunächst verhältnismäßig groß sein wird, jedoch künftig im Wettbewerb mit den oben genannten neuen Wirkstoffen steht, eine genaue Prognose der Verteilung lässt sich derzeit nicht abgeben.

Die Ergebnisse der in Kapitel 3.2.2 und 3.3.6 genannten Profile der verschiedenen Therapiemöglichkeiten sprechen dafür, dass der erhebliche Zusatznutzen von Abirateronacetat für das Patientenkollektiv A im Vergleich zu den zytostatischen Alternativen dazu führt, dass Patienten dieser Behandlung den Vorzug gegenüber anderen Therapieformen geben. Der Versorgungsanteil von den für Abirateronacetat im Kollektiv A zunächst innerhalb der ersten zwei Jahre nach Markteinführung auf bis zu 70% anwachsen. Eine vollständige Marktpenetration ist aufgrund verbleibender Therapieoptionen hinsichtlich

Cabazitaxel, einer reinen palliativen Therapie oder aber der Möglichkeit der „Nicht-Behandlung“ nicht anzunehmen.

Für die Patienten im Kollektiv B besteht für Abirateronacetat ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu einer zytotoxischen Re-Therapie mit Docetaxel. Der Zusatznutzen beruht insbesondere auf den patientenrelevanten Endpunkten wie der guten Verträglichkeit, der signifikant verbesserten Schmerzlinderung und einer verringerten Rate an Knochenbrüchen. Aufgrund der guten Evidenzlage für eine Therapie mit Abirateronacetat (Evidenzstufe IB) im Vergleich zu der mäßigen Evidenzlage für eine Docetaxel-Re-Therapie (Evidenzstufe IV) sowie der angenommenen Patientenpräferenzen aufgrund der verträglichen und palliativen Eigenschaften von Abirateronacetat wird der Versorgungsanteil der für Abirateronacetat geeigneten Patienten im Patientenkollektiv B auf 30% geschätzt. Eine vollständige Marktpenetration ist aufgrund verbleibender Therapieoptionen hinsichtlich Docetaxel, Cabazitaxel oder aber einer reinen palliativen Therapie nicht anzunehmen.

Grundsätzlich wird Abirateronacetat sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich eingesetzt werden. Abirateronacetat ist ein Medikament mit oraler Verabreichung, das der Patient zu Hause einnehmen kann. Daher wird im vorliegenden Nutzendossier vereinfachend davon ausgegangen, dass der in Abschnitt 3.2.3 genannte Anteil von 85% GKV-Versicherten Patienten an der Gesamtbevölkerung fast ausschließlich im ambulanten Sektor versorgt werden wird.

Auf Basis der oben dargestellten Annahmen (10% der Patienten eignen sich nicht für eine Therapie mit Abirateronacetat, 70% Versorgungsanteil in Kollektiv A und 30% Versorgungsanteil in Kollektiv B, berechnet sich die Zahl der zu versorgenden Patienten in der Zielpopulation wie folgt:

Zielpopulation: 5950 Männer in der GKV

Patientenkollektiv A: 75% Anteil an der Zielpopulation x 90% geeignete Patienten x 70% Versorgungsanteil. Resultiert in 2.811 Patienten

Patientenkollektiv B: 25% Anteil an der Zielpopulation x 90% geeignete Patienten x 30% Versorgungsanteil. Resultiert in 402 Patienten

Zusammengefasst beträgt der geschätzte Versorgungsanteil von Abirateronacetat zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, in der Zielpopulation voraussichtlich 54% (3213 Patienten).>>

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

<<Es wurde dargestellt, dass der geschätzte Versorgungsanteil für Abirateronacetat unter Berücksichtigung der Patienten die für eine Abirateronacetattherapie geeignet sind und unter

Berücksichtigung der beschriebenen erwarteten Versorgungsanteile in den beiden Patientenkollektiven bei 54% der gesamten Zielpopulation liegt (siehe oben).

Daher betragen die maximal erwarteten tatsächlich für die GKV anfallenden Jahrestherapiekosten zwischen 118.193.996 und 118.308.700 Euro. Diese setzen sich zusammen aus den erwarteten Kosten für die 2.811 Patienten in Kollektiv A (€ 103.419.746,80 - € 103.520.112,89) und für die 402 Patienten in Kollektiv B (€ 14.774.249,54 - € 14.788.587,56) (Die Wertebereiche entstehen durch EKG-Leistungen, die von Kardiologen oder Hausärzten durchgeführt und mit unterschiedlichen Honoraren abgerechnet werden können.) (Vergleiche Tabelle 3-U).

Tabelle 3-U: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt unter Berücksichtigung der jeweiligen erwarteten Versorgungsanteile in den Kollektiven A und B)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Anzahl durch Abirateronacetat erwarteter versorgter Patienten der Zielpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Abirateronacetat	Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage; Vergleichstherapie ist Prednison)	2811	36.786,18 bis 36.821,88	103.419.746,80 - 103.520.112,89
Abirateronacetat	Patientenkollektiv B (eignet sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Re-Therapie)	402	36.786,18 bis 36.821,88	14.774.249,54 - 14.788.587,56
a: Die Wertebereiche entstehen durch EKG-Leistungen, die von Kardiologen oder Hausärzten durchgeführt und mit unterschiedlichen Honoraren abgerechnet werden können				



### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

<<Das Vorgehen und die Hintergründe für die Beschaffung der für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 notwendigen Informationen werden nachfolgend für die verschiedenen Informationsbereiche dargestellt:

### **Auswahl der Referenztherapien**

Zur Auswahl der Referenztherapien wurden nationale und internationale Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen ausgewertet. Hierzu wurden als nationale Leitlinie die „S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms [8]“ der Deutschen Krebsgesellschaft, als internationale Leitlinien die „Guidelines of Prostate Cancer“ der European Association of Urology (EAU) sowie die „NCCN Guidelines™ Version 4.2011 Prostate Cancer“ des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network. Auf der Basis dieser Leitlinien wurden als Referenztherapien Cabazitaxel, Docetaxel Re-Therapie und Prednison bzw. Best Supportive Care ohne spezifische antitumoröse Medikation ausgewählt.

### **Klinische Daten zur Behandlungsdauer**

Die mediane Dauer der Behandlungen der einzelnen Therapien wurde aus entsprechenden klinischen Studien entnommen. Die Auswahl der relevanten Studien erfolgte auf der Basis der evidenzbasierten Medizin mit Top-Down-Auswahl von Level I – V, je nach Verfügbarkeit. Speziell bei Abirateronacetat wurden für die Behandlungsdauer, Dosierung und die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf die Datenbasis der COU-AA-301 Studie [2] zugegriffen. Für Cabazitaxel wurden die Angaben in der aktuell geltenden Fachinformation verwendet [12]. Bezüglich der Daten für eine Docetaxel-Re-Therapie wurde die aktuell größte und kontrollierteste Studie von di Lorenzo et al [4] analysiert.

### **Medikamentenpreise**

Der Apothekenverkaufspreis für Zytiga® wurde auf der Basis von Informationen von Janssen-Cilag gesetzt. Die Apothekenverkaufspreise der Referenzmedikamente wurde durch eine Online-Abfrage der Lauer-Taxe am 01.09.2011 festgelegt. Screenshots der Lauer-Taxe für die Produkte Docetaxel, Cabazitaxel und Prednison hängen an. [14].

Die „Defined Daily Dose“ (DDD) als angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis eines Medikaments wurden aus der Liste des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als amtliche deutsche ATC-Klassifikationen mit DDD entnommen [11]. Sofern keine DIMDI-Angaben vorlagen, erfolgte eine Berechnung der DDD auf der Basis der vom WIdO und DIMDI-verwendeten Patientenvorgaben und Formeln [9].

### **Ärztliche und zusätzliche GKV-Leistungen**

Die ärztlichen GKV-Leistungen wurden unterschieden in 1.) für die routinemäßige onkologische Behandlung notwendige und 2.) gemäß Fachinformationen zusätzlich durchzuführende Leistungen unterschieden. Die notwendigen Daten zur Umsetzungen dieser Detailberechnungen wurden aus den öffentlichen Seiten der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) entnommen oder von Vertragsärzten aus den jeweiligen KV-Regionen bereitgestellt. Zusätzlich zu den Regelleistungsvolumen (RLV)/Qualitätsbezogenen

Zusatzvolumina (QZV)-/Freie Leistungen-Werten wurden die aktuellen Konditionen der regionalen Onkologie-Vereinbarungen als Zusatzverträge von onkologisch verantwortlichen Vertragsärzten mit den aktuellen Konditionen berücksichtigt.

Die Laborleistungen und die radiologischen Untersuchungsgänge wurden für die Routineparameter auf der Basis onkologischer Leitlinien und für spezifische Zusatzleistungen auf der Basis der jeweiligen Fachinformationen sowie der S3-Leitlinie der einzelnen Präparate festgelegt [1,8,12,15,25].

In Ergänzung zu den Vertragsärzten wurden auch Kalkulationen für die Leistungserbringung in einer KV-ermächtigten Krankenhausambulanz, einer Krankenhausambulanz nach §116b SGB V und einer Hochschulambulanz nach §117 SGB V unter Verwendung von Durchschnittsparametern und Abrechnungsspezifitäten gemäß Angaben dort tätiger Ärzte (z.B. Quartalspauschale in Hochschulambulanzen von 38,50 € pro Patient) erstellt. In der KV-Ermächtigungs- und in der §116b-Krankenhausambulanz wurden die notwendigen Leistungen wie bei den Vertragsärzten in EBM-Leistungen transferiert und dann gemäß geltenden Bedingungen berechnet. In der Hochschulambulanz wurden die Leistungen als Quartalspauschale gesetzt und nicht einzeln berechnet.

### **Versorgungsanteile:**

Die Schätzung der Versorgungsanteile von Zytiga® basieren auf den Ergebnissen der COU-AA-301 Studie sowie auf Janssen-Cilag-internen Marktanalysen.[10].>>

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*



1. Janssen-Cilag. Fachinformation ZYTIGA® 250mg Tabletten [Online]. In: FachinfoService der Roten Liste. 9.2011 [Zugriff am 19 9 2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/FachInfo/data/fi/pdf/01/32/013267.pdf>.
2. Cougar Biotechnology Inc. Clinical Overview: Abiraterone Acetate With Prednisone or Prednisolone for the Treatment of Patients With Metastatic Advanced Prostate Cancer (Castration-Resistant Prostate Cancer) Who Have Received Prior Chemotherapy Containing a Taxane JNJ-212082 (abiraterone acetate) [unveröffentlicht]. 11.01.2011. 46 p. Report No. EDMS-ERI-13237684:3.0.

3. Mitglieder und Versicherte GKV - PKV [Online]. In: GKV-Spitzenverband. 2.3.2011 [Zugriff am 28.6.2011]. URL: [http://www.gkv-spitzenverband.de/upload/GKV-Kennzahlen\\_MitgliederVersicherte\\_2010\\_15912.jpg](http://www.gkv-spitzenverband.de/upload/GKV-Kennzahlen_MitgliederVersicherte_2010_15912.jpg).
4. Di Lorenzo G., Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R, Perdona S, Riccardi N, Scagliorini S, Scognamiglio F, Masala D, Ferro M, Palmieri G, Aieta M, Marinelli A, Altieri V, De PS, Carteni G. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(2):234-9.
5. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, Priou F, Krakowski I, Zannetti A, Thill L, Beuzeboc P. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU international* 2010;106(7):974-8.
6. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, MacHiels J-P, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *The Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
7. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Stöckle M, Wenz F, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011. 12.09.2011.
8. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [Online]. In: Urologenportal. 10.2009 [Zugriff am 30.6.2011]. URL: [http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa\\_091002.pdf](http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf).
9. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2011.
10. Cougar Biotechnology Inc. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. Protocol COU-AA-301; Phase 3 [unveröffentlicht]. 02.12.2010. Report No. EDMS-ERI-16890604.
11. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - ATC-Index mit DDD-Angaben. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2011.

12. Sanofi-Aventis. Fachinformation Jevtana 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung [Online]. In: FachinfoService der Roten Liste. 1.4.2011 [Zugriff am 19.8.2011]
13. Lipp R. Kostenkalkulation Dossier Abirateronacetat [Data on File]. 2011
14. Lauer-Fischer GmbH. Lauer Taxe Arzneimittelpreise [Online]. In: <http://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-Lauer-Taxe/WEBAPO-Lauer-Taxe-demo.aspx>. 15.9.2011 [Zugriff am 26.9.2011]. URL: <http://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-Lauer-Taxe/WEBAPO-Lauer-Taxe-demo.aspx>.
15. Sanofi-Aventis. Fachinformation Taxotere 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Online]. In: FachinfoService der Roten Liste. 1.7.2010 [Zugriff am 19.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
16. KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2.Quartal 2011. 28.03.2011. 1163 p.
17. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Jr., Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Supplementary Appendix: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
18. OnkoDataMed GmbH. Patienten mit hormonrefraktärem mPCa - Auswertung Patienten mit abgeschlossener taxanhaltiger Erst- oder Zweitlinien-Chemotherapie [unveröffentlicht]. OnkoDataMed, 26.07.2011. 8 Seiten.
19. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer [Online]. In: European Association of Urology. 1.2011 . URL: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08\\_Prostate\\_Cancer%20July%206th.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer%20July%206th.pdf).
20. Yap TA, Zivi A, Omlin A, De Bono JS. The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011.
21. Massard C, Fizazi K. Targeting continued androgen receptor signaling in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(12):3876-83.
22. George D, Moul JW. Emerging treatment options for patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2011.
23. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, Qian F, Chu F, Bentzien F, Cancilla B, Orf J, You A, Laird AD, Engst S, Lee L, Lesch J, Chou YC, Joly A. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011.

24. Ong M, Winquist E. Recent advances in second-line treatment of castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5(3):199-205.
25. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednison-ratiopharm 5mg Tabletten. 2008.



### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

 Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Zytiga® 250mg Tabletten sind der finalen Fachinformation vom September 2011 entnommen[1].

ZYTIGA® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 1.000mg (vier 250mg Tabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf. Die Einnahme der Tabletten zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die systemische Exposition von Abirateron (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation). ZYTIGA® ist mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis von Prednison oder Prednisolon beträgt 10mg täglich.

Serum-Transaminasen sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention sollen einmal im Monat kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Im Falle einer versäumten Tagesdosis von ZYTIGA®, Prednison oder Prednisolon soll die Behandlung am folgenden Tag mit der üblichen Tagesdosierung fortgeführt werden.

Hepatotoxizitäten

Falls Patienten während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln (Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) über das 5-fache der oberen Grenze des Normbereichs (upper limit of normal, ULN), soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten kann eine erneute Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 500mg (zwei Tabletten) einmal täglich erfolgen. Bei Patienten, die erneut behandelt werden, sollen die Serum-Transaminasen über drei Monate mindestens alle zwei Wochen und anschließend einmal monatlich überwacht werden. Tritt die Hepatotoxizität unter reduzierter Dosis von 500mg täglich erneut auf, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT 20-fach über der oberen Grenze des Normbereichs), muss die Behandlung abgebrochen und diese Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung, Child-Pugh Klasse A, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) erhöht die systemische Exposition von Abirateron nach einer oralen Einmaldosis von 1.000mg Abirateronacetat um das ungefähr 4-fache (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) vor. ZYTIGA<sup>®</sup> soll bei diesen Patienten nicht angewendet werden, da keine Empfehlung zur Dosisanpassung gegeben werden kann.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da jedoch bei Patienten mit Prostatakarzinom und schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### Kinder und Jugendliche

ZYTIGA<sup>®</sup> hat keinen relevanten Nutzen bei Kindern und Jugendlichen, da Prostatakarzinome bei Kindern und Jugendlichen nicht vorkommen.

#### Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation)
- -Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

#### Besondere Warhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention infolge eines Mineralkortikoid-Überschusses:

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, schwere oder instabile Angina, Herzerkrankung der NYHA-Klasse III oder IV oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von  $<50\%$  waren von der Phase-III-Studie mit ZYTIGA<sup>®</sup> ausgeschlossen. Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese soll ZYTIGA<sup>®</sup> mit Vorsicht angewendet werden. Die Sicherheit bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von  $<50\%$  oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV ist nicht nachgewiesen. Vor Beginn der Behandlung muss eine Hypertonie stabil eingestellt und eine Hypokaliämie korrigiert werden.

ZYTIGA<sup>®</sup> kann aufgrund der erhöhten Mineralkortikoid-Spiegel infolge der CYP17-Inhibition (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeits-retention hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotrophen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen verringert werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch einen Blutdruckanstieg, Hypokaliämie (z.B. Patienten unter Herzglykosiden), oder Flüssigkeitsretention (z.B. Patienten mit Herzinsuffizienz), schwerer oder instabiler Angina pectoris, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie beeinträchtigt werden könnten, sowie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung. Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention sollen vor der Behandlung und danach mindestens monatlich kontrolliert werden.

Hepatotoxizität:

In kontrollierten klinischen Studien traten deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zum Absetzen der Behandlung oder einer Dosismodifikation führten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Serum-Transaminasenspiegel sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollen Serum-Transaminasen, insbesondere Serum-ALT, umgehend bestimmt werden. Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT über das 5-fache der oberen Grenze des Normbereichs kommt, soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung kann erst nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten und mit einer reduzierten Dosierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT 20-fach über der oberen Grenze des Normbereichs), muss die Behandlung abgebrochen und die Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Patienten mit einer aktiven oder symptomatischen viralen Hepatitis wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen keine Daten vor, die die Anwendung von ZYTIGA<sup>®</sup> in dieser Population stützen.

Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen

Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen. Wenn die

Behandlung mit ZYTIGA<sup>®</sup> nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralkortikoiden überwacht werden (siehe Informationen oben). Bei Patienten unter Prednison oder Prednisolon, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.

#### Knochendichte

Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom (kastrationsresistentem Prostatakarzinom) kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von ZYTIGA<sup>®</sup> zusammen mit einem Glucokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

#### Vorangegangene Therapie mit Ketoconazol

Bei Patienten, die zuvor wegen eines Prostatakarzinoms mit Ketoconazol behandelt wurden, könnten geringere Response-Raten auftreten.

#### Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält außerdem mehr als 1mmol (oder 27,2mg) Natrium pro Dosis von vier Tabletten. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die Resorption von Abirateronacetat erheblich. Die Wirksamkeit und Sicherheit von ZYTIGA<sup>®</sup>, welches zusammen mit Nahrungsmitteln verabreicht wird, wurde nicht nachgewiesen. ZYTIGA<sup>®</sup> darf nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). In einer Studie, die die Wirkung von Abirateronacetat (plus Prednison) auf eine Einzeldosis des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan untersuchte, war die systemische Exposition mit Dextromethorphan (AUC) um etwa 2,9-fach erhöht. Die AUC<sub>24</sub> für Dextromethorphan, den aktiven Metaboliten von Dextromethorphan, stieg um ca. 33% an. Vorsicht ist geboten, wenn ZYTIGA<sup>®</sup> zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden, insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind beispielsweise Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecanid, Codein, Oxycodon und Tramadol (die drei letzten Produkte benötigen CYP2D6, um ihre aktiven analgetisch wirksamen Metaboliten zu bilden).

Basierend auf *in vitro*-Daten ist ZYTIGA<sup>®</sup> ein Substrat von CYP3A4. Der Einfluss starker CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Nefazodon, Saquinavir, Telithromycin, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) oder -Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) auf die Pharmakokinetik von Abirateron wurde nicht *in vivo* untersucht. Starke CYP3A4-Inhibitoren

oder -Induktoren sollen während der Behandlung nach Möglichkeit vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden.

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von ZYTIGA<sup>®</sup> in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Man geht davon aus, dass die Anwendung eines CYP17-Hemmers bei schwangeren Frauen Veränderungen der Hormonspiegel bewirkt, was die Entwicklung des Fetus beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

#### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Abirateron oder seine Metabolite im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode erforderlich.

#### Schwangerschaft

ZYTIGA<sup>®</sup> ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Abirateronacetat ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder sein könnten (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3 der Fachinformation).

#### Stillzeit

ZYTIGA<sup>®</sup> ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Es ist nicht bekannt, ob Abirateronacetat oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

#### Fertilität

Es wurden keine Studien zu Abirateronacetat in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

#### Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZYTIGA<sup>®</sup> hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluß auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die beobachtet wurden, sind periphere Ödeme, Hypokaliämie, Hypertonie und Infektion der Harnwege.

ZYTIGA<sup>®</sup> kann als pharmakodynamische Folge seines Wirkmechanismus zu Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention führen. In einer Phase-III-Studie wurden die erwarteten mineralkortikoiden Nebenwirkungen häufiger bei Patienten beobachtet, die mit ZYTIGA<sup>®</sup> behandelt wurden, als bei Patienten der Placebo-Gruppe: Hypokaliämie bei 17% gegenüber 8%, Hypertonie bei 9% gegenüber 7% und Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme) bei 25% gegenüber 17%. Bei mit ZYTIGA<sup>®</sup> behandelten Patienten wurden bei 4%

Hypokaliämie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 3.0) sowie bei 1% Hypertonie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 3.0) beobachtet. Mineralkortikoide Wirkungen konnten im Allgemeinen erfolgreich medizinisch behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung eines Kortikosteroids verringert die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Studien mit Patienten mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die mit einem LHRH-Agonisten (Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon) behandelt wurden oder bei denen vorher eine Orchiektomie durchgeführt worden war, wurde ZYTIGA® in einer Dosierung von 1.000mg täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon (10mg täglich) verabreicht. Die Patienten hatten bis zu zwei vorherige Chemotherapien, von denen eine ein Taxan enthielt, nicht vertragen oder die Behandlung war fehlgeschlagen. Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt (siehe Tabelle 3-V). Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-V: Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien aufgetreten sind	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig: Harnwegsinfektion
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich: Nebenniereninsuffizienz
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Hypokaliämie Häufig: Hypertriglyceridämie
Herzerkrankungen	Häufig: Herzinsuffizienz*, Angina Pectoris, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Hypertonie
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: erhöhte Alaninaminotransferase
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: periphere Ödeme

\* Herzinsuffizienz umfasst auch kongestive Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion und verminderte Ejektionsfraktion

Die folgenden Nebenwirkungen des CTCAE-Schweregrades 3 (Version 3.0) traten bei Patienten, die mit ZYTIGA® behandelt wurden, auf: Hypokaliämie 3%, Harnwegsinfektion 2%, periphere Ödeme 1%, erhöhte Alaninaminotransferase 1%, Hypertonie 1%, Herzinsuffizienz 1% und Vorhofflimmern 1%. Im CTCAE-Schweregrad 3 (Version 3.0) traten bei  $< 1\%$  der Patienten Hypertriglyceridämie und Angina Pectoris auf. Im CTCAE-Schweregrad 4 (Version 3.0) traten bei  $< 1\%$  der Patienten periphere Ödeme, Hypokaliämie, Harnwegsinfektion und Herzinsuffizienz auf.

## Darstellung ausgewählter Nebenwirkungen

### Kardiovaskuläre Reaktionen:

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, schwere oder instabile Angina, Herzerkrankung der NYHA-Klasse III oder IV oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von <50% waren von der Phase-III-Studie ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten (aktiv behandelte und mit Placebo behandelte Patienten) erhielten eine begleitende Androgenentzugstherapie, vorwiegend unter Verwendung von LHRH-Agonisten, die mit Diabetes, Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod in Verbindung gebracht wird. In der Phase-III-Studie traten kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei 11% der Patienten unter ZYTIGA<sup>®</sup> und bei 7% der Patienten unter Placebo auf.

### Hepatotoxizität:

Bei Patienten, die mit ZYTIGA<sup>®</sup> behandelt wurden, wurde über Hepatotoxizität mit erhöhten Werten für ALT, Aspartattransaminase (AST) und Gesamt-Bilirubin berichtet. In allen klinischen Studien wurde von erhöhten Leberwerten (ALT- oder AST-Anstieg von >5-fach ULN oder Bilirubin-Anstieg von >1,5-fach ULN), typischerweise während der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn, bei ungefähr 2% der Patienten berichtet, die ZYTIGA<sup>®</sup> erhielten. In der klinischen Phase-III-Studie traten erhöhte Leberwerte eher bei den Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Ausgangswerten auf als bei den Patienten mit normalen Ausgangswerten. Wenn um >5-fach ULN erhöhte ALT- oder AST-Werte oder um >3-fach ULN erhöhte Bilirubinwerte gemessen wurden, wurde die Gabe von ZYTIGA<sup>®</sup> ausgesetzt oder abgebrochen. In zwei Fällen kam es zu deutlich erhöhten Leberwerten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Diese zwei Patienten mit einer normalen Baseline-Leberfunktion entwickelten eine Erhöhung der ALT- oder AST-Werte um 15- bis 40-fach ULN und der Bilirubin-Werte um 2- bis 6-fach ULN. Nach Absetzen von ZYTIGA<sup>®</sup> normalisierten sich die Leberwerte bei beiden Patienten und ein Patient wurde erneut behandelt, ohne dass die erhöhten Werte noch einmal auftraten.

In klinischen Studien wurde das Risiko für eine Hepatotoxizität durch Ausschluss von Patienten mit aktiver oder symptomatischer Hepatitis oder Ausgangswerten von ALT und AST von  $\geq 2,5$ -fach ULN ohne Lebermetastasen bzw. >5-fach ULN bei vorhandenen Lebermetastasen verringert. Traten bei Patienten während der klinischen Studien anomale Leberwerte auf, wurden unverzüglich die nötigen Maßnahmen ergriffen: Ein Abbruch der Behandlung war erforderlich und eine erneute Behandlung wurde erst wieder aufgenommen, wenn die Leberwerte wieder auf die Ausgangswerte des Patienten zurückgegangen waren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten >20-fach ULN wurden nicht erneut behandelt. Die Sicherheit einer erneuten Behandlung bei diesen Patienten ist nicht bekannt. Der Mechanismus für eine Hepatotoxizität ist nicht bekannt.

### Überdosierung:

Es liegen keine Berichte über Überdosierung während klinischer Studien vor.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung ausgesetzt und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überwachung von Arrhythmien, Hypokaliämie und hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Flüssigkeitsretention. Auch die Leberfunktion soll untersucht werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

<< Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt >>

### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

<< EPAR Report liegt seit dem 26.09.2011 vor. [2] >>

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

<< Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt >>

### **3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

<< Folgender Abschnitt enthält eine Zusammenfassung des EU-Risk Management Plans [3], dieser wurde entwickelt, um die sichere Anwendung von Arbiraterone zu unterstützen. Die Arzneimittelrisiken, die als „ongoing safety issue“ identifiziert sind, wurden einer Evaluierung unterzogen, hinsichtlich der Frage für zusätzlich zu implementierende risikominimierende Maßnahmen. Die Bewertung ergab, dass alle identifizierten Arzneimittelrisiken ausreichend über die existierenden Produktinformationen (Fach – und Gebrauchsinformation) abgedeckt sind und somit über die Routine hinaus derzeit keine zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich sind.

Im Detail wurden folgende Arzneimittelrisiken mit entsprechenden Klassifizierungen (bedeutend, potentiell, fehlend) im Hinblick auf eventuelle risikominimierende Maßnahmen evaluiert:

- bedeutende identifizierte Risiken (Bluthochdruck, Hypokaliämie, Wasseransammlungen/Ödeme und Hepatotoxizität, Kardiale Erkrankungen )
- bedeutende potentielle Risiken (Osteoporose, Katarakt, Arzneimittelwechselwirkungen, erhöhte Wirkstoffexposition zusammen mit Nahrungsmitteln)
- bedeutende fehlende Informationen (bei Anwendung an Patienten mit aktiver oder symptomatischer viraler Hepatitis, mäßiger/schwerer Leberfunktionsstörung, oder chronischer Lebererkrankung, mit schwerer renaler Funktionsstörung und an Patienten mit Herzkrankheiten wie Myokardinfarkt oder arteriellen thrombotischen Ereignissen in den letzten 6 Monaten, schwerer oder instabiler Angina pectoris, einer NYHA Klassifizierung III oder IV-Herzkrankung oder einer kardialen Auswurfsfraktion von <50% bzw. an nicht-weißen Patienten.

Hinsichtlich der oben genannten Arzneimittelrisiken sind diese in den entsprechenden Sektionen der Fach- und Gebrauchsinformationen, wie Warnhinweise (4.4), Wechselwirkungen (4.5) und Nebenwirkungen (4.8) beschrieben, so dass sich derzeit keine zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen über die informativen Texte (s. Fach- und Gebrauchsinformation hinaus) ergeben.

Tabelle 3-W: Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die einer weiteren zusätzlichen Untersuchung bedürfen

Beschreibung	Bis wann
Der Mechanismus einer Katarakt Entwicklung bei Ratten wird in den laufenden 2-Jahres Kanzerogenitätsstudien und in der 6-monatigen Kanzerogenitätsstudie der transgenischen Tg.rashH2 Maus weiter untersucht werden.	2Q 2013 (Ratten) 3Q/4Q 2012 (Mäuse)
Study 212082PCR2008; eine offene Phase II Studie um die kurzfristige Sicherheit von Abirateronacetat im Vergleich des Status Fasten und nicht Fasten bei Patienten mit mCRPC zu untersuchen.	28/02/2014
Study 212082PCR1004: Eine pharmakokinetische Studie, Einzeldosierung, bei nicht-Tumorpatienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class C).	30/04/2014
COU-AA-301; COU-00-302 and 212082PCR3001: Durchführung einer integrierten Sicherheitsdatenanalyse dieser drei Studien.	3Q/2012

Zusätzliche Anforderungen der Europäischen Union [3]

Möglichkeit der Überdosierung: Während der klinischen Studien gab es keine Berichte über eine Abirateronacetat-Überdosierung. In der Summary of Product Characteristics (SmPC) ist angegeben, dass es kein spezifisches Antidot gibt. Im Falle einer Überdosierung sollte

Zytiga<sup>®</sup> abgesetzt werden und allgemein unterstützende Messungen, einschließlich einer Überwachung von Arrhythmien, durchgeführt werden. Ebenso sollte die Leberfunktion untersucht werden.

Möglichkeit der Übertragung von infektiösen Erregern: Abirateronacetat ist eine neue synthetische Verbindung. Es enthält keinerlei biologischen Komponenten und wird unter Beachtung der Good Manufacturing Practices (GMP) hergestellt. Die Möglichkeit einer Übertragung von infektiösen Erregern beim Gebrauch von Zytiga<sup>®</sup> wurde nicht beobachtet. Routinemäßige Pharmakovigilanzüberprüfungen werden vom Hersteller durchgeführt. Falls eine Übertragung von infektiösen Erregern via Abirateronacetat vermutet wird, werden entsprechende Untersuchungen eingeleitet.

Möglichkeit des Missbrauchs für illegale Zwecke: Zytiga<sup>®</sup> ist ein antineoplastisches Medikament und bietet keine Missbrauchsmöglichkeit, daher ist ein illegaler Einsatz unwahrscheinlich.

Möglichkeit des Off-label-Gebrauchs: Es gibt die Möglichkeit des Einsatzes von Zytiga<sup>®</sup> in anderen Stadien des Prostatakarzinoms. Laufende Studien werden in der chemotherapie-naïven Population durchgeführt. Der Off-label-Gebrauch wird im Postmarketing Setting überwacht.

### Überwachungsmaßnahmen / Monitoring [3]

Ziel des firmeninternen **kontinuierlichen Routinepharmakovigilanzprogramms**, durchgeführt von der Einheit Global Medical Safety (GMS, Johnson&Johnson), ist die systematische Überwachung von *postmarketing* und *klinischen* Sicherheitsdaten aus einer Vielzahl an Quellen, um bei bei neuen Sicherheitsrisiken entsprechend neu bewerten zu können. Hierbei umfassen die standardmäßigen Arzneimittelüberwachungen folgende Maßnahmen:

- Echtzeitsichtung und Einzelfallbewertungen Bewertungen nach festem Ablaufplan aggregierter Daten aus SCEPTRE (weltweite Johnson & Johnson Sicherheitsdatenbank, die Einzelfallberichte aller gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus unterschiedlichen Quellen weltweit enthält) um Änderungen der Häufigkeiten und Muster der berichteten UEs (unerwünschten Ereignisse, Nebenwirkungen) zu identifizieren.
- Analyse aggregierter Daten (nach festgelegten Intervallen) zu Beanstandungen bezüglich der Produktqualität und der damit verbundenen Nebenwirkungen und Chargennummern aus SCEPTRE, um mögliche Sicherheitssignale, die im Zusammenhang mit der Produktqualität und der Herstellung stehen, zu identifizieren.
- Auswertungen von Datenbanken in regelmäßigen Abständen der Regulierungsbehörden wie das United States (US) FDA Adverse Events Reporting System (AERS), das Spontaneous Reporting System (SRS) und die Vigibase der Weltgesundheitsbehörde (WHO), um UEs von speziellem Interesse, welche für die

Arzneimittel von Johnson & Johnson im Vergleich zu anderen aufgeführten Arzneimitteln unverhältnismäßig berichtet werden.

Eingeschlossen in diese Bewertungen sind sowohl medizinisch bestätigte als auch unbestätigte Berichte.

Die regelmäßige Überwachung beinhaltet die folgenden Schritte:

Der Zeitplan der Überwachungsbewertung ist im Allgemeinen mit der Vorbereitung der *Periodic Safety Update Reports (PSURs)* abgestimmt. Identifizierte Hinweise während der Überwachungsbewertung werden weiterhin in thematischen Berichten evaluiert. Erkenntnisse werden mit Ärzten der Globalen Safety Unit und anderen funktionalen Gruppe innerhalb des GMS (global medical safety) diskutiert und Empfehlungen für weitere Bewertungen und/oder Maßnahmen abgegeben. Produktbeanstandungen zur Qualität werden dem zuständigen *Complaint Vivilance Department* des Zulassungsinhabers mitgeteilt. >>

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

<< Keine bekannt >>

#### **3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

<< Keine bekannt >>

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

<< Keine bekannt >>

#### **3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

<< Die Zusammenstellung des Abschnittes 3.4. wurde unter Zugrundelegung des Risk Management Plans für Abiraterone (ZYTIGA®), der gültigen Fach- und Gebrauchsinformation erstellt. [1,2,4,5]. Der EPAR wird im Abschnitt 3.4.2 erwähnt [2] >>

### 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).



1. Janssen Cilag. Fachinformation ZYTIGA 250mg Tabletten [Online]. In: FachinfoService der Roten Liste. 9.2011 [Zugriff am 20 9 2011]
2. European Medicines Agency. Assessment Report for ZYTIGA (abiraterone). 21.07.2011. 78 Seiten, Procedure No.: EMEA/H/C/002321.
3. Cougar Biotechnology Inc. Risk Management Plan JNJ-212082 (abiraterone acetate), Version No. 1.0 [unveröffentlicht]. 03.12.2010. 123 p.
4. Janssen-Cilag International NV. Risk Management Plan ZYTIGA (abiraterone), Version 2.0. 26.07.2011. 1-177. Report No. EDMS-ERI-19881601.
5. Janssen-Cilag International NV. Gebrauchsinformation: Information für den Anwender; Zytiga 250mg Tabletten (Abirateronacetat). 01.09.2011. 1-6.

