

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabazitaxel (JEVTANA[®])

Sanofi-Aventis

Modul 1

mHR Prostatakarzinom

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 16.09.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1.....	22

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASdME	Allgemein akzeptierter Stand der Medizinischen Erkenntnis
Ara-C	Arabinofuranosyl Cytidin
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSG	Bundessozialgericht
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GL	Guideline
HR	Hazard Ratio
IC	Inhibitory Concentration
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinien
mHRPC	metastasierten hormonrefraktärem Prostatakarzinom
mHRPC	Metastasiertes Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
NNT	Number Needed to Treat
PFS	Progressionsfreies Überleben
PGp	Permeability Glycoprotein
PPI	Present Pain Intensity
RCT	Randomized Controlled Trial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RMP	Risk Management Plan
RR	Response rate, Ansprechrate
TROPIC	XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantron Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
vs	versus
VT	Vergleichstherapie

Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-1 bis Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-1**: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-2**: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Prof. Dr. med. W. Dieter Paar
Position:	Direktor Medizin
Adresse:	Potsdamer Straße 8
Telefon:	030 2575 2815
Fax:	030 2575 2189
E-Mail:	Dieter.Paar@Sanofi-Aventis.com
Unterschrift:	

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-3**: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi
Anschrift:	174, avenue de France F – 75013 Paris Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cabazitaxel
Markenname:	Jevtana
ATC-Code:	L01CD04 (Aufnahme in den WHO ATC Index 2012)

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Das neu entwickelte Zytostatikum Cabazitaxel ist ein semi-synthetisches Derivat von 10-Deacetylbaaccatin III, das an Tubulin bindet, den Mikrotubuliumaufbau in Vitro fördert und eine Stabilisierung der Mikrotubuli gegen kälteinduzierte Depolymerisation bewirkt. Es führt zur Blockade des Zellzyklus in der G2/M-Phase und so zur Proliferationshemmung von Tumorzellen. Der Einsatz von bereits etablierten Depolymerisation-hemmenden Substanzen wie Pacli- und Docetaxel ist klinisch sehr effektiv, wird aber durch Resistenzmechanismen der Zelle begrenzt. Die Therapie mit diesen Substanzen zeigt dann keinen therapeutischen Erfolg mehr.

Cabazitaxel wirkt im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Taxanen auch bei konstitutiver oder erworbener Taxanresistenz. Seine Affinität zu dem P-Glykoprotein (PGp), welches unter anderem Zytostatika aus der Zelle schleust, ist deutlich vermindert.

Tumorzellen exprimieren häufig PGp, welches damit oft für konstitutive oder erworbene Resistenzen gegen Taxane verantwortlich ist. Cabazitaxel wurde für den Einsatz bei genau diesen resistenten Tumoren entwickelt. Durch gezielte chemische Modifikation am Taxanring ist es im Gegensatz zu bisherigen Taxanen ein schlechtes Substrat für PGp, so

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dass es insbesondere in Zelllinien wirksam ist, die eine konstitutive oder erworbene Resistenz gegen Docetaxel aufweisen.

Cabazitaxel unterscheidet sich grundsätzlich von Mitoxantron, welches zur Gruppe der Anthracenedione gehört und ein strukturell mit den Anthrazyklin-Antibiotika verwandtes Zytostatikum ist. Es verhindert Synthese der DNA und RNA durch Interkalation über Wasserstoffbrückenbildung und Apoptose durch Inhibition der Topoisomerase-II. Der genaue Mechanismus des tumorzerstörenden Effektes ist noch nicht vollständig charakterisiert.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle Fehler! **Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Cabazitaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit metastasierten hormonrefraktärem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Abschnitt 5.1: /.../ Eine Subgruppe von 59 Patienten hatte vorher eine kumulative Dosis von < 225 mg/m² Docetaxel erhalten (29 Patienten im JEVTANA-Behandlungsarm, 30 Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm). In dieser Patientengruppe gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit (HR=0,96; 95 %-KI: 0,49-1,86).</p>	17. März 2011 (EU)	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle Fehler! **Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle Fehler! **Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-7** die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-7:

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Mitoxantron	Mitoxantron plus Kortikosteroid (Prednison/Prednisolon)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

In der Beratung (09.06.2011) setzte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel fest. Ergänzend empfahl der G-BA am 30.09.2011 für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Therapie progredient sind und für eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommen, eine palliative Behandlung mit Kortikosteroiden sowie „Best Supportive Care“ mit dem Ziel der Verbesserung von Schmerz und Lebensqualität.

Mitoxantron in Kombination mit Prednison/ Prednisolon stellt somit die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit metastasierten hormonrefraktärem Prostatakarzinom (mHRPC) dar, die nicht mehr auf eine Therapie mit Docetaxel ansprechen (Docetaxel-refraktäre Patienten). Die positive Evidenz für Mitoxantron im Sinne der Schmerz- und Lebensqualitätsverbesserung ergibt sich aus drei RCTs.

Statt „palliativer Therapie“ bzw. „Best Supportive Care“ wird im Frühbewertungsdossier von chemotherapeutischer 2nd-Line-Therapie gesprochen, da bislang nach Versagen von Docetaxel in der 1st-Line-Therapie leitliniengemäß am häufigsten Mitoxantron als aktives

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chemotherapeutikum eingesetzt wurde. Der technisch spätmöglichste Redaktionsschluss für das Frühbewertungsdossier war der 16.09.2011, die Information über die Änderung der Entscheidung über die 2nd-Line-Therapie erfolgte erst am 30.09.2011.

Alle Patienten mit mHRPC werden im Verlauf progredient, so dass eine 2nd- Line Therapie (2LT) benötigt wird. Weiterbehandlung mit Docetaxel ist bei D-Refraktärität ausgeschlossen.

Das HTA Zentrum der Universität Bremen bestätigt M als die de-facto-2LT. M wird in den aktuellen Leitlinien als 2LT genannt, explizit unabhängig vom Schmerzstatus, obwohl die Zulassung auf Schmerz fokussiert. Zudem wird M als 2LT am häufigsten eingesetzt.

Der Einsatz von Mitoxantron bei diesen Patienten erfüllt die „Off Label Use“ (B 1 KR 37/00 R) und „Beyond Label Use“ (B 1 KR 5/09 R) Kriterien des Bundessozialgerichtes und des Nikolaus-Beschlusses des Bundesverfassungsgerichts vom 06.12.2005 (BvR 347/98), denn die Anwendung von Mitoxantron erfolgt in einem akut lebensbedrohlichen Stadium und ist belegt. Damit entspricht der Einsatz von Mitoxantron bei allen Patienten den Zweckmäßigkeitskriterien des Bundessozialgerichtes (BSG). Aus den „Tragenden Gründen zur Verfahrensordnung“ ist ersichtlich, dass der G-BA mit den Kriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (insbesondere Bestehen der Zulassung) diese Zweckmäßigkeitskriterien abbilden will. Patienten mit und ohne Schmerz profitieren in ähnlichem Ausmaß von Cabazitaxel.

Das BfArM stuft im „Scientific Advice“ die vom G-BA für Cabazitaxel geforderte RCT versus Docetaxel aus ethischen Gründen als *nicht genehmigungsfähig* ein, da nach dem „allgemeinen wissenschaftlichen Kenntnisstand Tumorpatienten, deren Tumor klinisch nachgewiesen refraktär auf einen Wirkstoff ist, nicht länger oder erneut mit diesem Wirkstoff zu behandeln sind“.

Nach allgemeinem Stand der medizinischen Erkenntnis und Festlegung der Zulassungsbehörde scheidet Docetaxel als Vergleichstherapie für Docetaxel-refraktäre Patienten aus. Zu Estramustin fehlt jede Evidenz zu Patienten-relevanten Endpunkten. Nach Evidenz, und Versorgungshäufigkeit ist Mitoxantron die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabazitaxel bei Docetaxel-refraktären Patienten.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Bewertung des Nutzens/ Zusatznutzens von Cabazitaxel bei Patienten mit mHRPC mit Progress nach 1st-Line-Therapie mit Docetaxel basiert auf einem RCT (TROPIC) mit der Vergleichstherapie Mitoxantron, jeweils in Kombination mit Kortison (10 mg Prednison bzw. Prednisolon). Neben der Gesamtpopulation profitieren im besonderen Maße Docetaxel-refraktäre Patienten, da für diese keine weitere lebensverlängernde Therapieoption zur Verfügung steht. Die Refraktärität bei Docetaxel-behandelten Patienten ist nicht scharf definiert. Das Vorliegen einer Refraktärität ist umso sicherer, je kürzer der Zeitraum zwischen letzter Docetaxel-Gabe und Progress ist. Im klinischen Versorgungsalltag wird von Refraktärität ausgegangen, wenn es innerhalb von 3 – 6 Monate nach letztem Docetaxel-Zyklus zum Progress kommt. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung wurde neben einer Subgruppenauswertung für Patienten mit Progress innerhalb der ersten 3 Monate nach letzter Docetaxel-Gabe eine weitere Subgruppenauswertung der TROPIC Studie durchgeführt, bei der eine extrem „konservative“ Definition von Refraktärität zugrunde gelegt wurde (Progress während Therapie, das heißt innerhalb des Therapiezyklus von 21 Tagen). Auch bei dieser sehr „harten“ Definition von Refraktärität zeigte sich **kein** Unterschied zum Gesamtergebnis der TROPIC Studie.

Design TROPIC (n=755): Mitoxantron 12 mg/m² q3w vs. Cabazitaxel 25 mg/m² q3w, open-label.

Durch ein Amendment wurden Patienten, die <3 Zyklen (<225mg/m²) Docetaxel erhalten hatten, nicht weiter eingeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt waren 59 dieser Patienten rekrutiert und sind Teil der Auswertung (ITT). Das Amendment war aufgrund einer Novellierung der Leitlinien nötig geworden, wonach Docetaxel-Refraktärität erst nach 3 Zyklen Docetaxel sicher beurteilt werden kann.

Das Ergebnis der Studie zeigt ein signifikant höheres Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) von Cabazitaxel versus Mitoxantron (HR=0,70; 95%-KI: 0,59-0,83; p<0,0001). Der Überlebensvorteil von Cabazitaxel liegt im 75. Perzentil bei 2,1, im 50. Perzentil (Median) bei 2,4 und im 25. Perzentil bei 9,7 Monaten. Die Reduktion der Mortalität durch Cabazitaxel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beträgt nach der Beobachtungszeit von 6 Monaten absolut 5 %, nach 12 und 18 Monaten jeweils 11 %, nach 24 Monaten 17 % und am Studienende 8 %. Die NNT zur Vermeidung eines Todesfalles innerhalb des 1. Jahres ist 9 (95% KI: 6–17). Nach 6, 18 und 24 Monaten sind die entsprechenden NNTs 20, 9 und 6. Die zugehörigen 95%-KI sind nach 6 Monaten $[-\infty - -317] \cup [10 - +\infty]$, nach 18 Monaten [6 – 28] und nach 24 Monaten [4 – 11].

Der Überlebensvorteil zeigte sich in ähnlicher Weise bei Patienten mit und ohne Schmerz zur Baseline mit HR=0,76 (95%-KI: 0,59-0,98) und HR=0,57 (95%-KI: 0,43-0,77).

Der Zusatznutzen von Cabazitaxel wird durch weitere Endpunkte unterstrichen:

- Relevante Schmerzansprechrates: 7,7% (95%-KI: 3,7-11,8) in der Mitoxantron-Gruppe im Vergleich zu 9,2% (95%-KI: 4,9-13,5) in der Cabazitaxel-Gruppe, bei Patienten welche zur Baseline einen medianen PPI ≥ 2 und/oder einen mittleren Analgetika-Score ≥ 10 Punkten hatten ($p=0,6286$). Damit ist die positive Wirkung auf den Schmerz von Cabazitaxel vergleichbar groß mit der vom Mitoxantron, für das ein Vorteil in Schmerz und Lebensqualität gegenüber BSC belegt ist.
- Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens ($p=0,0001$): Median 2,8 Monate (95% KI: 2,4-3,0) vs. 1,4 Monate (95%-KI: 1,4-1,7)
- Verbesserung objektive Response Rate bei messbarer Erkrankung ($p=0,0005$): 14,4% (95%-KI: 9,6-19,3) vs. 4,4% (95%-KI: 1,6-7,2)

Dieser erhebliche Zusatznutzen für Cabazitaxel steht den erwarteten Nebenwirkungen einer zytostatischen Therapie gegenüber.

Die Mortalität ist im Sinne eines Nettonutzens ins Gesamtüberleben miteinbezogen. Erste Auswertungen des in Deutschland aufgelegten Härtefallprogramms zeigen, dass bei sorgfältigem Umgang Nebenwirkungen und Mortalität deutlich geringer sind: Unter Grad 3/4 Nebenwirkungen trat febrile Neutropenie bei 2 von 111 Patienten auf, Diarrhoe bei 1 von 111 Patienten, und Mortalität bei 2 von 111 Patienten.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen:

Patienten, die bei maximal konservativer Auslegung sicher Docetaxel-refraktär waren (Progress innerhalb des Docetaxel-Therapiezyklus, d.h. ≤ 20 Tage nach letzter Gabe) zeigen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, die konsistent ist zum TROPIC Gesamtkollektiv (Interaktionsterm $p=0,793$). Die Verbesserung des Gesamtüberlebens für diese Patienten beträgt HR=0,68 (95%-KI: 0,52-0,89; $p=0,006$) gegenüber HR=0,70 (95%-KI: 0,59-0,83; $p<0,0001$) für das TROPIC Gesamtkollektiv.

Ergebnis der Subgruppe mit Progress während der ersten 3 Monate nach letzter Docetaxel-Gabe: HR=0,7 (95%-KI: 0,55-0,91).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der signifikante Überlebensvorteil der Gesamtpopulation sowie der Docetaxel-refraktären Patienten stellt einen erheblichen Zusatznutzen dar, da es für diese Patienten bisher keine lebensverlängernde Therapie gab.

*Geben Sie in Tabelle Fehler! **Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom in der 2nd-Line-Therapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Grundlage für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens war ein RCT mit offenem Design und aktivem zweckmäßigen Komparator.

Die TROPIC Studie belegt den Zusatznutzen von Cabazitaxel durch ein verbessertes Gesamtüberleben (primärer Studienendpunkt, ITT). Die Studie zeigt eine Verbesserung des Überlebens von 30% unter Cabazitaxel im Vergleich zum aktiven Komparator Mitoxantron (HR=0,70; 95%-KI: 0,59 - 0,83; p<0,0001).

Dies wird unterstrichen durch eine Verbesserung der sekundären Wirksamkeitseindpunkte PFS, Tumorprogression und –ansprechrates sowie eine mit Mitoxantron vergleichbare Verbesserung der Schmerzprogression und Schmerzansprechrates.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei 57,4% der Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe (95%-KI: 52,4-62,5) vs. 39,4% Patienten in der Mitoxantron-Gruppe (95%-KI: 34,4-44,4) kam es in der Behandlungsphase (≤ 30 Tage nach Ende der Behandlung) zu unerwünschten Ereignissen mit Schweregrad 3 oder höher. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die behandlungsassoziiert auftraten und zu deren Abbruch führten, waren in der Cabazitaxel-Gruppe Neutropenie (2,4%), Hämaturie (1,3%), Diarrhoe, Fatigue, akutes Nierenversagen (jeweils 1,1%), sowie abdominelle Schmerzen, febrile Neutropenie, Sepsis und Nierenversagen (jeweils 0,8%). In der Gruppe unter Mitoxantron waren dies folgende Ereignisse: Asthenie, Rückenschmerzen, Lungenembolie, Kardiotoxizität sowie eine Verminderung der Herzleistung (jeweils 0,5%).

Der Anteil der Patienten, die unter der Therapie (bis 30 Tage nach letzter Gabe) verstarben, beträgt in der Cabazitaxel-Gruppe 4,9% (95%-KI: 3,1-7,4) vs. 2,4% (95%-KI: 1,2-4,4) in der Mitoxantron-Gruppe. Eine zeitnahe Analyse dieser Todesfälle während der Studie durch das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) befand, dass 7 der Fälle auf Komplikationen im Zusammenhang mit einer Neutropenie zurückzuführen waren, die in den meisten Fällen im ersten Behandlungszyklus auftraten. Das IDMC gab daraufhin einen auf der ASCO Guideline basierenden Algorithmus zur Behandlung von Neutropenien an die Studienzentren heraus. Im weiteren Verlauf der Studie traten daraufhin keine weiteren Neutropenie-bedingten Todesfälle auf. Dass entsprechende präventive Maßnahmen zu einer nachhaltigen Reduzierung von Neutropeniekomplikationen unter Cabazitaxel führen wird durch die Ergebnisse des Härtefallprogramms ausdrücklich belegt (s.o.).

Die „Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Zusatznutzens“ ist als hoch einzustufen, da der p-Wert der primären Studiauswertung sehr niedrig ist ($p < 0,001$) und es über das gesamte Kollektiv nur eine geringe Heterogenität für das primäre Studienziel gibt, das gleichzeitig einen direkten patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Das Verzerrungspotenzial hinsichtlich adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die fehlende Verblindung ist bei dieser Studie bzw. Fragestellung grundsätzlich nicht vermeidbar. Eine wirksame Verblindung von Patienten und Behandlern war ausgeschlossen aufgrund der erheblichen Unterschiede der spezifischen Nebenwirkungen von Carbazitaxel und Mitoxantron. Diese Nichtverblindbarkeit ist auch durch einen Doppel-Dummy Vergleich der unterschiedlich farbigen Infusionslösungen (Mitoxantron blau, Cabazitaxel farblos) nicht vermeidbar, eine blaue Placeboinfusionslösung ist zudem nicht verfügbar. Eine weitgehende Verblindung erfolgte für das Studienteam des Sponsors (Datenmanagement und Auswertung).

Das Verzerrungspotenzial durch fehlende Verblindung ist zudem äußerst gering, da der primäre Endpunkt Gesamtüberleben objektiv und damit stabil ist gegenüber einem möglichen Informationsbias.

Eine Meta-Analyse war nicht möglich, da zu dieser Fragestellung nur die Zulassungsstudie vorliegt. Allerdings hat diese eine im Verhältnis zur Inzidenz des mHRPC in Zweitliniensettings relativ große Population ($n=755$, ca. ein Fünftel der erwarteten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielpopulation in Deutschland, s. Modul 3, 3.2.), geringe Heterogenität und einen sehr geringen Alpha-Fehler p-Wert (<0,0001).

Fazit:

Unabhängig vom initialen Ansprechen auf die Docetaxel-1st-Line-Therapie wird der ganz überwiegende Anteil der Patienten mit mHRPC obligat progredient und unter Fortbehandlung refraktär gegen Docetaxel.

Cabazitaxel ist die erste zugelassene Therapieoption, die in der 2nd-Line-Therapie des mHRPC einen Vorteil auf das Gesamtüberleben gegenüber einem aktiven und zweckmäßigen Komparator zeigt.

Cabazitaxel befriedigt einen hohen medizinischen Bedarf (Medical Need):

- Beim mHRPC handelt es sich um eine schwerwiegende und letztlich immer tödlich verlaufende Erkrankung (Mortalität des Prostatakarzinoms im Jahr 2006: 11.577 Patienten).
- Wegen Resistenzentwicklung gegenüber Docetaxel ist nach dieser Standard 1st-Line-Therapie bei Tumorprogress und Therapiewunsch des Patienten regelmäßig eine 2nd-Line-Therapie erforderlich.
- Bislang in der 2nd-Line-Therapie nach Docetaxel eingesetzte Arzneimittel haben einen rein palliativen Effekt. Es gab bisher mit Mitoxantron zwar eine zugelassene zytostatische Therapieoption in der 2nd-Line-Therapie, diese führte allerdings nur zu einem Trend hinsichtlich längeren Überlebens bei positiver Beeinflussung der Schmerzsituation der Patienten.

Der Zusatznutzen von Cabazitaxel ist somit erheblich, denn es wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V erzielt. Dies gilt insbesondere für die Patienten, deren Tumorerkrankung gegenüber Docetaxel refraktär (geworden) ist.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Zulassungsindikation umfasst Patienten mit mHRPC nach Vorbehandlung mit Docetaxel-basierter Therapie. Ein Obligat der TROPIC Studie ist entsprechender Progress nach 1st-Line-Therapie.

Von einer Refraktärität gegenüber Docetaxel ist dann auszugehen, wenn Patienten:

1. mindestens 225 mg Docetaxel pro m² Körperoberfläche erhalten haben **UND**
2. es unter Therapie mit Docetaxel bzw. unmittelbar nach Therapie (bis 20 Tage nach letzter D-Gabe) zu einem objektivierbaren Progress ihrer Tumorerkrankung gekommen ist

Diese Patientengruppe wird im Weiteren als „Docetaxel- refraktäre mHRPC Population“ bezeichnet.

Bei den zweifelsfrei Docetaxel-refraktären Patienten ist für Cabazitaxel ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt. Die TROPIC Studie zeigt für diese Subpopulation in Konsistenz zur gesamten Studienpopulation eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und damit einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen:

- Gesamtpopulation: HR=0,70 (95%-KI:0,59-0,83; p<0,0001)
- Zweifelsfrei docetaxelrefraktäre Patienten: HR=0,68 (95%-KI: 0,52-0,89; p=0,006)
- Keine Heterogenität zwischen diesen Kollektiven: Interaktionsterm p=0,793

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da epidemiologischen Daten zu diesen Populationen fehlen, wurde zur Quantifizierung ein prädiktives Modell verwendet. Die integrierten Daten stammen aus öffentlich zugänglichen Registern, Literatur und interner Marktforschung.

Abbildung 1 zeigt die Herleitung der Inzidenz der Patienten in Deutschland, die von Cabazitaxel potenziell profitieren.

Epidemiologisch ist die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen für Cabazitaxel nur wenig kleiner als die Population gemäß Zulassung, da aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufes fast alle Patienten letztendlich Docetaxel-refraktär werden und daher (je nach dem zeitlich verzögert) zu potentiellen Patienten für eine Therapie mit Cabazitaxel werden. Ausgenommen hiervon sind Patienten, deren Zustand die Fortführung einer Chemotherapie nicht erlaubt oder die diese ablehnen.

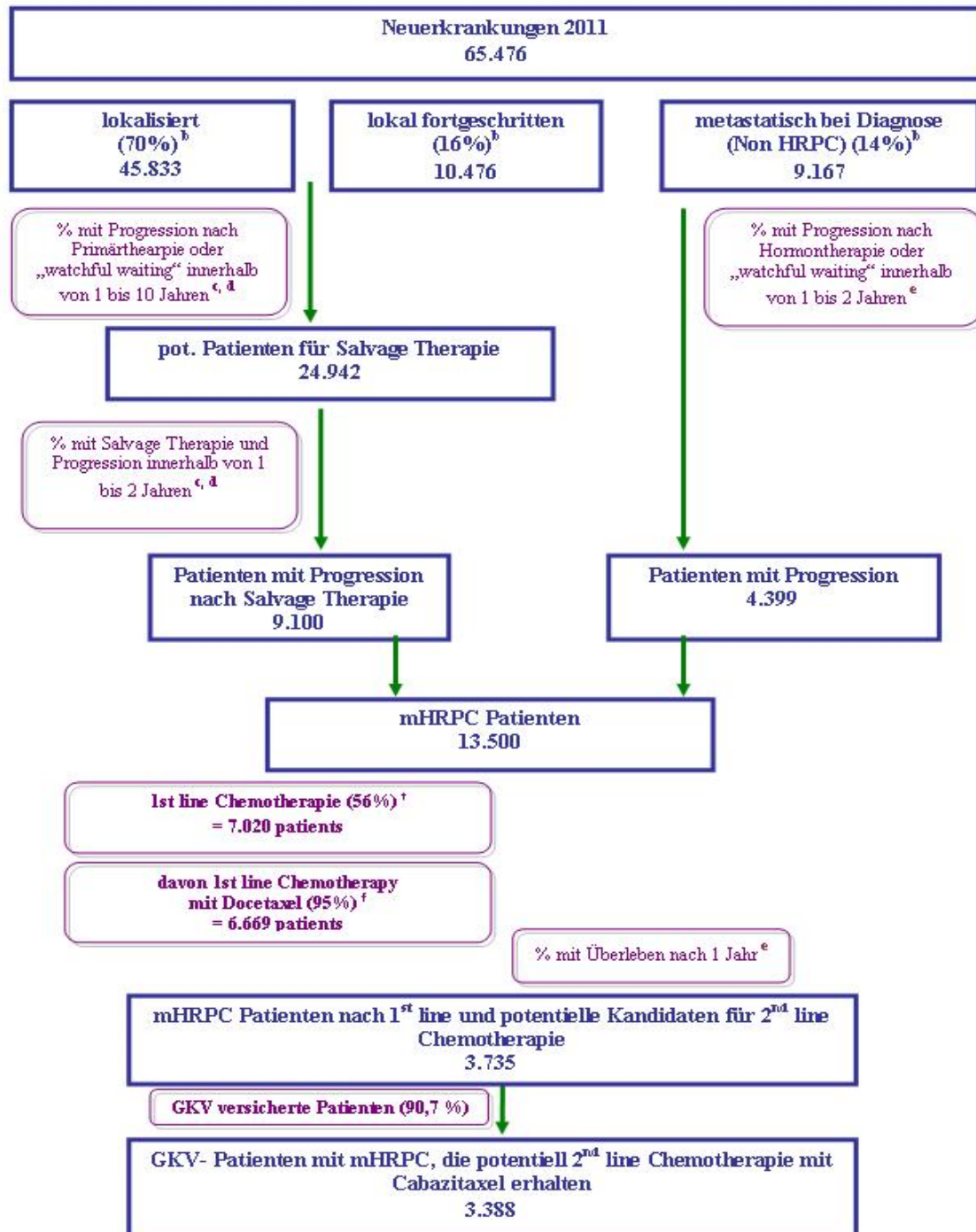


Abbildung 1

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Das mHRPC ist eine schwerwiegende und obligat tödliche Erkrankung. Die derzeitige Standard 1st-Line-Therapie mit Docetaxel zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Mitoxantron. Nach Ausschöpfung dieser Therapieoption aufgrund Docetaxel-Refraktärität gab es bislang nur noch eine rein palliative Therapie ohne nachgewiesene Lebensverlängerung. Dies gilt auch für Mitoxantron, welches allerdings zumindest den Trend zu Lebensverlängerung gezeigt hat und Lebensqualität und Schmerz verbessert.

Auch bei initialem Ansprechen auf die 1st-Line-Therapie mit Docetaxel werden fast alle Patienten mit mHRPC letztlich refraktär gegenüber Docetaxel. Für viele dieser Patienten besteht Bedarf für eine 2nd-Line-Therapie mit Carbazitaxel, da die bislang vorhandenen 2nd-Line-Therapien keinen Überlebensvorteil mehr zeigen.

Neben dem Bedürfnis der Patienten nach Lebensverlängerung steht der Wunsch nach Erhalt der Lebensqualitätserhalt. Die Linderung von Schmerzen ist in dieser Situation eine wesentliche Möglichkeit, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. In der TROPIC Studie wurde gezeigt, dass die Schmerzreduktion als einer der wichtigsten Parameter der Lebensqualität unter Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron zumindest gleich und tendenziell sogar besser war.

Fazit:

Cabazitaxel stellt für die Patienten mit Docetaxel-refraktärem mHRPC die erste und bisher einzige eindeutig lebensverlängernde Therapieoption dar. Zusätzlich weist Cabazitaxel eine leicht bessere Schmerzreduktion auf, als die bisher zugelassene zweckmäßige Vergleichstherapie. Dem therapeutischen Bedarf dieser Patienten wird damit durch Cabazitaxel entgegengekommen.

Geben Sie in der nachfolgenden

*Tablette Fehler! **Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-9**: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom in der 2nd-Line-Therapie	3.388 Patienten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die in Tabelle 1-9 sowie in Abbildung 1 aufgeführte Population für Cabazitaxel charakterisiert das Kollektiv der Docetaxel-refraktären Patienten, da unter Behandlung mit Docetaxel letztlich alle Patienten Docetaxel-refraktär und damit zweckmäßigerweise mit Mitoxantron behandelt werden. Ausgenommen davon sind die Patienten, die sich gegen eine Therapie entscheiden oder deren Zustand keine weitere Chemotherapie erlaubt.

Beschreiben Sie in Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 0])

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-10:**
 Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer
 Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je
 Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom in der 2nd-Line-Therapie	Docetaxel-refraktäre mHRPC Patienten in der 2nd-Line-Therapie (Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxelgabe, mit Ausnahme der Patienten mit ≤ 3 Zyklen (d.h. $< 225\text{mg/m}^2$) Docetaxel	erheblich	3.388 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Hilfstaxe (Anlage 3, Teil 2 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen):

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-11

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Hilfstaxe (Anlage 3, Teil 2 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen):

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-11:

Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom in der 2nd-Line-Therapie	24.144 €	81.798.600 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Arzneimittelpreisverordnung:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom in der 2nd-Line-Therapie	29.263 €	99.144.081 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Hilfstaxe (Anlage 3, Teil 2 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen):

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**-11 Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**-13:

Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
81.798.600 €

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Arzneimittelpreisverordnung:

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**-12:

Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
99.144.081 €

Geben Sie in Berechnung der GKV-Kosten gemäß Hilfstaxe:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Hilfstaxe:

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-14:

Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom in der 2nd-Line-Therapie	Docetaxelrefraktäre mHRPC Patienten in der 2nd-Line-Therapie (Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxelgabe, mit Ausnahme der Patienten mit ≤ 3 Zyklen (d.h. $< 225\text{mg/m}^2$) Docetaxel	24.144 €	81.798.600 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Arzneimittelpreisverordnung:

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-15:

Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom in der 2nd-Line-Therapie	Docetaxelrefraktäre mHRPC Patienten in der 2nd-Line-Therapie (Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxelgabe, mit Ausnahme der Patienten mit ≤ 3 Zyklen (d.h. $< 225\text{mg/m}^2$) Docetaxel	29.263 €	99.144.081 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Wie bereits ausgeführt, unterscheidet sich die Zielpopulation gegenüber der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen nicht oder nur geringfügig, da unter Behandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Docetaxel letztlich alle Patienten Docetaxel-refraktär werden und damit einer 2nd-Line-Chemotherapie bedürfen. Die in Tabelle 1-9 sowie in Abbildung 1 aufgeführte Population charakterisiert das Kollektiv der Docetaxel-refraktären Patienten. Ausgenommen davon sind die Patienten, die sich gegen eine Therapie entscheiden oder deren Zustand keine weitere Chemotherapie erlaubt.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13: Berechnung der GKV-Kosten gemäß Hilfstaxe:

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-14:

Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
81.798.600 €

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Arzneimittelpreisverordnung:

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-14:

Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
99.144.081 €

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Hilfstaxe:

Tabelle Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-14:

Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
81.798.600 €

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Arzneimittelpreisverordnung:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-14:**

Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
99.144.081 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Hilfstaxe:

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-16:**

Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom in der 2nd-Line-Therapie	Mitoxantron plus Kortikosteroid (Prednison/ Prednisolon)	Docetaxelrefraktäre mHRPC Patienten in der 2nd-Line-Therapie (Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxelgabe, mit Ausnahme der Patienten mit ≤ 3 Zyklen (d.h. $< 225\text{mg}/\text{m}^2$) Docetaxel	1.762 €	5.968.872 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Berechnung der GKV-Kosten gemäß Arzneimittelpreisverordnung:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-15:**

Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom in der 2nd-Line-Therapie	Mitoxantron plus Kortikosteroid (Prednison / Prednisolon)	Docetaxelrefraktäre mHRPC Patienten in der 2nd-Line-Therapie (Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxelgabe, mit Ausnahme der Patienten mit ≤ 3 Zyklen (d.h. $< 225\text{mg/m}^2$) Docetaxel	1.699 €	5.755.432 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Eine gründliche Überprüfung der Sicherheit von Cabazitaxel in klinischen Prüfungen hat wichtige Risiken wie folgt definiert:

- Wichtige identifizierte Risiken: Neutropenie und damit verbundene klinische Ereignisse (febrile Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis, Sepsis, septischer Schock), gastro-intestinale Störungen (Erbrechen und Durchfall) und damit verbundene Komplikationen (Dehydratation und Elektrolytungleichgewicht), Nierenversagen, periphere Neuropathie, Anämie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Wichtige potenzielle Risiken: Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmie und Herzstillstand), Störungen der Leberfunktion (basierend auf einem möglichen Klasseneffekt), Linsentoxizität (in einer präklinischen Studie an Ratten beobachtet), Auswirkungen auf die männliche Fertilität (basierend auf präklinischen Studien) und Anwendung in nicht untersuchten Indikationsgebieten.

Die Fachinformation für Jevtana beschreibt das Sicherheitsprofil von Cabazitaxel und gibt Empfehlungen zum sicheren Umgang mit dem Arzneimittel. Wie im Abschnitt 4.2 der Fachinformation ausgeführt wird, soll die Anwendung von Cabazitaxel auf Einrichtungen beschränkt sein, die auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisiert sind. Sie sollte nur durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt erfolgen, der mit dem Management von, insbesondere während der Behandlung mit Taxanen, auftretenden Toxizitäten vertraut ist.

In den weiteren Abschnitten der Fachinformation werden Sicherheitsaspekte benannt, die eine Überwachung durch den Arzt erfordern. Es werden Hinweise zur geeigneten Behandlung von auftretenden Nebenwirkungen gegeben, z.B. durch die Angabe von Therapiemöglichkeiten oder Empfehlungen zur Dosisreduktion oder Aussetzen der Behandlung. Außerdem werden detaillierte Angaben zur sicheren Handhabung mit dem Zytostatikum und dessen Zubereitung gemacht, die nur durch im Umgang mit Zytostatika erfahrenes Personal erfolgen soll.

Basierend auf dem Wirkmechanismus von Cabazitaxel ist keines der wichtigen identifizierten und in der Fachinformation angesprochenen Risiken unerwartet. Der behandelnde Onkologe würde solche Ereignisse daher nicht als ungewöhnlich einstufen. Er ist damit vertraut und in der Lage, den Zusammenhang mit der Behandlung zu erkennen und eine adäquate Behandlung einzuleiten. Außerdem stehen die Patienten aufgrund des Behandlungsschemas ständig in Kontakt mit dem behandelnden Arzt, der dadurch über Nebenwirkungen unterrichtet wird und eine entsprechende Bewertung und Behandlung vornehmen kann.

Erste Auswertungen des in Deutschland aufgelegten Härtefallprogramms zeigen, dass auch schwerwiegende Nebenwirkungen wie febrile Neutropenien bei sorgfältigem Umgang mit der Substanz weitgehend vermieden werden können (febrile Neutropenie Grad 3/4 bei 2 von 111 Patienten, Diarrhoe Grad 3/4 bei 1 von 111 Patienten).

Fazit: Für Cabazitaxel existiert ein Plan zur Risikominimierung (RMP), der die wichtigen identifizierten Risiken bewertet und von der Zulassungsbehörde genehmigt wurde. Zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz werden für spezielle Risiken gezielt weitere Daten erhoben. Es sind jedoch keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich, die über die entsprechenden Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation hinausgehen.

