

**Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011**

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

*Cabazitaxel (Jevtana<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis

**Modul 2**

*mHR Prostatakarzinom*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.09.2011

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....	11

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EU	Europäische Union
HR	Hazard Ratio
mHRPC	metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom
PGp	Permeability Glycoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
WHO	World Health Organisation

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Cabazitaxel
<b>Markenname:</b>	Jevtana®
<b>ATC-Code:</b>	L01CD04 (Aufnahme in den WHO ATC Index 2012)

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
7770095	EU/1/11/676/001	1 ml des Konzentrates enthält 40 mg Cabazitaxel	60 mg (Originalpackung)
7770103	EU/1/11/676/001	1 ml des Konzentrates enthält 40 mg Cabazitaxel	60 mg (Klinikpackung)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Cabazitaxel basiert auf der Weiterentwicklung der Taxane, welche die Mikrotubuli stabilisieren und so zu einer Blockade des Zellzyklus in der GM2/M-Phase und damit zu einer Proliferationshemmung von Tumorzellen führen.

Die bisher verfügbaren Taxane Paclitaxel und Docetaxel sind zwar effektiv, haben aber eine hohe Affinität zu P-Glykoprotein (PGp). (Mita et al. 2009) PGp ist ein aktiver Transporter, der unter ATP-Verbrauch zelltoxische Stoffe aus der Zelle pumpt und z. B. Zytostatika aus der Tumorzelle schleust. Die Expression von PGp durch Tumorzellen ist häufig und ist damit für eine konstitutive aber auch für eine erworbene Resistenz gegenüber diesen Taxanen verantwortlich. Daher wurden neue Taxane entwickelt, die eine niedrige Affinität zu PGp haben und so zu einer verminderten Resistenzrate führen könnten. (Mita et al. 2009)

Cabazitaxel ist eine Neuentwicklung im Bereich der Taxane, die durch eine niedrige Affinität zum PGp eine erhöhte Wirksamkeit auch bei PGp exprimierenden Tumoren verspricht.

Cabazitaxel wurde für den Einsatz bei taxanresistenten Tumoren entwickelt. In verschiedenen Docetaxel sensitiven Leukämie- und Karzinom-Zelllinien zeigte Cabazitaxel eine potente, mit Docetaxel vergleichbare Wirksamkeit mit einer IC50 von 3–29 ng/ml. Darüber hinaus war Cabazitaxel aber auch in Zelllinien wirksam, die eine präexistierende oder erworbene Resistenz gegen Docetaxel zeigten. (Bouchet and Galmarini 2010) Es zeigte sich keine Kreuzresistenz mit Cytarabin (Ara-C), Cyclophosphamid, Cisplatin, 5-Fluoruracil, Methotrexat, Vincristin oder Melphalan. (Bouchet and Galmarini 2010)

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Mitoxantron gehört dagegen zur Gruppe der Anthracenedione, ist also ein strukturell mit den Anthrazyklin-Antibiotika verwandtes Zytostatikum. Der genaue Mechanismus des tumorzerstörenden Effektes von Mitoxantron ist noch nicht vollständig geklärt. (Baxter Oncology 2010) Mitoxantron interkaliert sich durch Wasserstoffbrückenbildung in die DNA der Tumorzellen und verhindert damit eine DNA- und RNA-Synthese. Weiterhin inhibiert Mitoxantron die Topoisomerase-II, ein zur Replikation der DNA notwendiges Enzym und induziert so die Apoptose der Tumorzellen. Als weitere antitumorale Wirkprinzipien werden Radikalbildung und anti-angiogenetische Effekte diskutiert. Mitoxantron wird auch in der Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt. (Schmoll et al. 2006)

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>JEVTANA ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Abschnitt 5.1: /.../ Eine Subgruppe von 59 Patienten hatte vorher eine kumulative Dosis von &lt; 225 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel erhalten (29 Patienten im JEVTANA-Behandlungsarm, 30 Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm). In dieser Patientengruppe gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit (HR [95 % CI] 0,96 [0,49-1,86]).</p>	17 März 2011 (EU)	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Fachinformation Jevtana; Interne Datenbank, Sanofi Aventis

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. 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 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Brasilien	JEVTANA ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt (die nicht auf eine hormonale Therapie ansprechen), die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt sind.	26.10.2010	A
Chile	JEVTANA ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt (die nicht auf eine hormonale Therapie ansprechen), die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt sind.	12.05.2011	A
Curaçao	JEVTANA ist ein Mikrotubuli-Inhibitor, der in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt ist, die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt sind.	28.12.2010	A
Honduras	In Verbindung mit Prednison oder Prednisolon ist Jevanta für die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasierten Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt, die mit einer Chemotherapie auf der Basis von Docetaxel vorbehandelt sind.	22.06.2011	A
Israel	JEVTANA ist ein Mikrotubuli-Inhibitor, der in Kombination mit Prednison zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt ist, die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt sind.	06.02.2011	A
Korea	In Verbindung mit Prednison oder Prednisolon ist Jevanta für die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasierten Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt, die mit einer	31.03.2011	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Chemotherapie auf der Basis von Docetaxel vorbehandelt sind.		
Libanon	JEVTANA ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt (die nicht auf eine hormonale Therapie ansprechen), die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt sind.	26.05.2011	A
Malaysia	In Verbindung mit Prednison oder Prednisolon ist Jevanta für die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasierten Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt, die mit einer Chemotherapie auf der Basis von Docetaxel vorbehandelt sind.	23.06.2011	A
Peru	In Verbindung mit Prednison oder Prednisolon ist Jevanta für die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasierten Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt, die mit einer Chemotherapie auf der Basis von Docetaxel vorbehandelt sind.	16.06.2011	A
Schweiz	In Verbindung mit Prednison oder Prednisolon ist Jevanta für die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasierten Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt, die mit einer Chemotherapie auf der Basis von Docetaxel vorbehandelt sind. ATC Code: L01CD	06.04.2011	A
Ukraine	JEVTANA ist ein Mikrotubuli-Inhibitor, der in Kombination mit Prednison zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt ist, die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt sind	06.07.2011	A
USA	JEVTANA ist ein Mikrotubuli-Inhibitor, der in Kombination mit Prednison zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt ist, die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt sind.	17.06.2010	A
Uruguay	JEVTANA ist in Kombination mit	29.04.2011	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (mHRPC) angezeigt (die nicht auf eine hormonale Therapie ansprechen), die mit einem Docetaxel enthaltenden Therapieschema vorbehandelt sind.		
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Informationen der Tabelle 2-5 entstammen internen Datenbanken von Sanofi-Aventis und Internetrecherchen. (Swissmedic 2011)

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Informationen des Moduls 2 entstammen Publikationen, dem Clinical Overview (Modul 2.5 des CTD), der Fachinformation für Jevtana<sup>®</sup> und internen Datenbanken von Sanofi-Aventis.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. Bouchet, B.P. & Galmarini, C.M. 2010. Cabazitaxel, a new taxane with favorable properties. *Drugs Today (Barc.)*, 46, (10) 735-742 available from: PM:21076710
2. Baxter Oncology 2010. Fachinformation Onkotrone 2 mg/ml Injektionslösung.. Stand der Information 08/2010

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. Mita, A.C., Denis, L.J., Rowinsky, E.K., Debono, J.S., Goetz, A.D., Ochoa, L., Forouzes, B., Beeram, M., Patnaik, A., Molpus, K., Semiond, D., Besenal, M., & Tolcher, A.W. 2009. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.*, 15, (2) 723-730
4. Sanofi Aventis 2011a. Fachinformation Jevtana. Stand: April 2011
5. Schmoll, H.-J., Höffken, K., Possinger, K.,. 2006. Kompendium internistische Onkologie; 4. Auflage.
6. Swissmedic 2011. Schweizerisches Heilmittelinstitut. Zugriff am 16.08.2011