

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabazitaxel (Jevtana[®])

Sanofi-Aventis

Modul 3 A

mHR Prostatakarzinom

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

Stand: 16.09.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
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	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	26
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	34
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	39
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	39
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	43
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	44
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	53
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	55
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	90
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	93
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	93
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	95
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	104
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	104
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	111
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	112
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4	112

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Medikamentöser Einsatz in der 2nd-Line-Therapie von Patienten mit mHRPC in Europa (Q2 2009)	13
Tabelle 3-2: Durchschnittsverbrauch und GKV-Nettokosten pro therapieoptimierte Packung für die Wirkstoffe, die in der 2nd-Line-Therapie von mHRPC in Europa eingesetzt werden.	15
Tabelle 3-3: Leitlinien ab 2005 mit expliziten Empfehlungen zur 2nd-Line-Therapie bei mHRPC	17
Tabelle 3-4: Zulassungsstatus der in der Versorgung eingesetzten und/oder in den Leitlinien benannten Wirkstoffe zur 2nd-Line-Therapie des mHRPC (Basis: Fachinformationen)	23
Tabelle 3-5: Protokoll zum systematischen Review: Leitlinienrecherche zur Therapie bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom, mit Empfehlungen zur 2nd-Line-Therapie.....	27
Tabelle 3-6: Im Volltext gesichtete Leitlinien	30
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	79
Tabelle 3-17: 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).....	85
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Zyklus (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	86

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	87
Tabelle 3-20: Kostenvergleich für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	88
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	89
Tabelle 3-22: Kostenvergleich für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	90
Tabelle 3-23: Übersicht der Therapiekosten pro Patient pro Zyklus	90
Tabelle 3-24: Zusammenfassung des RMP	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms	45
Abbildung 2: Inzidenz und Prävalenz des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms	46
Abbildung 3: Zukünftige Zuwachsraten der Inzidenz des Prostatakarzinoms (Coste 2010) (siehe Screenshot Coste 2010b)	46
Abbildung 4: Zukünftige Zuwachsraten der Inzidenz des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms (Coste 2010) (siehe Screenshot Coste 2010a)	47
Abbildung 5: Modell Patientenfluss Prostatakarzinom (mHRPC)	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BSA	Body Surface Area, Körperoberfläche
CRPC	Castrate resistant prostate cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	Canadian Urological Association
DDD	Defined Daily Dose
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EMBASE	Excerpta Medica Database
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GR	Empfehlungsgrad
HAP	Herstellerabgabepreis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LoE	Level of Evidence / Evidenzlevel
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mHRPC	Metastasiertes, hormonrefraktäres Prostatakarzinom
NCCC	National Collaborating Centre for Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OS	Overall Survival
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
SRE	Skeletal-related events
TNM	Tumour-node-metastasis
Ust.	Umsatzsteuer

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Mitoxantron 12mg/m² in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

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.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Am 09.06.2011 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV mit der Vorgangsnummer 2011-04-15-D-003 statt. Über dieses Gespräch wurde ein Protokoll erstellt. (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011a) In diesem Beratungsgespräch wurde Sanofi-Aventis die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie zu Cabazitaxel mitgeteilt: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.“ Die Therapieoption „Best supportive care“ wurde vom gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie abgelehnt. (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011a) Dabei stehen „die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (...) unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011a) Nach einer Beratung durch das IQWiG wurde das Fristende für die Einreichung des Dossiers gemäß Verfahrensordnung für den 15.10.2011 festgesetzt.

Im Nachgang zu einer Unterausschuss-Sitzung des G-BA am 28.09.2011 erhielt Sanofi-Aventis am 30.09.2011 ein offizielles Schreiben des G-BA mit dem Inhalt, dass die ursprüngliche Empfehlung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt abgeändert wird: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem, metastasierten Prostatakarzinom ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie gilt auch für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen („Rechallenge“). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ist die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ (z.B. adäquate Schmerztherapie). Als „Best Supportive Care“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011c)

Das erste Beratungsergebnis verstehen wir als generelle Aussage zum mHRPC. Dies lässt nach unserer Einschätzung aber unberücksichtigt, dass im Fall von Cabazitaxel die

Zulassungsindikation ausschließlich die Behandlungssituation nach bereits erfolgter Vorbehandlung mit Docetaxel umfasst: „...zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasierten Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapie-schemata vorbehandelt sind.“. Diese Zulassungsindikation umfasst wesentlich die Patienten, für die Docetaxel keine zweckmäßige Therapieoption mehr darstellt. Der Krankheitsverlauf dieser Patienten zeigt, dass ihr metastasiertes Tumorleiden auf diese Therapie nicht mehr anspricht. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis würde Docetaxel für diese Gruppe von Patienten nicht unerhebliche Nebenwirkungen verursachen, ohne dass dies durch einen zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt wäre.

Infolge des ersten Beratungsergebnisses wurde eine Studiensynopse erstellt, die einen Vergleich zwischen Docetaxel und Cabazitaxel bei Patienten mit mHRPC nach Docetaxel-vortherapie, analog der TROPIC Studie, vorsah. Das BfArM stuft im „Scientific Advice“ die vom G-BA für Cabazitaxel geforderte randomisierte klinische Studie versus Docetaxel aus ethischen Gründen (Verstoß gegen § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 AMG) 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]. (BfArM 2011)

Das zweite Beratungsergebnis durch den G-BA vom 30.09.2011 bestätigt, dass für Patienten, die für eine erneute Therapie mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommen, die Therapie der Wahl eine palliative Behandlung mit Kortikosteroiden sowie „Best Supportive Care“ mit dem Ziel der Schmerz- oder sonstigen Symptomlinderung und der Verbesserung der Lebensqualität ist. Mitoxantron in Kombination mit Prednison/ Prednisolon erfüllt somit diese Anforderung bei Patienten, die auf Docetaxel nicht mehr ansprechen, da Mitoxantron eine signifikante Schmerzverbesserung und Verbesserung der Lebensqualität bewirkt. In der Folge wird in diesem Frühbewertungsdossier in allen Modulen von Mitoxantron in Kombination mit Prednison/ Prednisolon als Zweitlinienstandard gesprochen. Die Auffassung des G-BA im Sinne der „Best Supportive Care“-Behandlung deckt sich jedoch mit unserer Auffassung der bis dato besten verfügbaren 2nd-Line-Therapie mit Mitoxantron in Kombination mit Prednison / Prednisolon.

Entsprechend der Leitlinien gibt es keinen Beleg dafür, dass die Überlebenszeit durch Mitoxantron plus Prednison im Vergleich zu Prednison allein verändert wird. Ausweislich der Evidenzrecherche gibt es drei randomisierte Studien, die bei HRPC in einem head-to-head Vergleich Mitoxantron plus Prednison mit Prednison alleine verglichen haben. Zwei davon untersuchten das Gesamtüberleben und stellten übereinstimmend fest, dass kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Therapiearmen vorlag. Diese Studien werden auch von den Leitlinien dazu zitiert. Aufgrund dieser Evidenz gehen wir in dem vorliegenden Dossier durchgängig davon aus, dass der Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben für Mitoxantron plus Prednison und für Prednison allein gleichermaßen besteht. Alle Studien zeigten positive Ergebnisse hinsichtlich Verbesserung von Schmerz und Lebensqualität. (Tannock 1996; Kantoff et al. 1999; Osoba et al. 1999)

Der Wortlaut konnte auf Grund der sehr kurzfristigen Information durch den G-BA nicht mehr geändert werden, da diese Umsetzung in allen Modulen zusammen mit aufwändigen Formatierungs- und Zitierungsvorschriften in dieser kurzen Zeit nicht zu bewerkstelligen ist. In der Folge wird deshalb von Mitoxantron in Kombination mit Prednison/ Prednisolon weiterhin als beste verfügbare Zweitlinientherapie und damit im Sinne des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie gesprochen.

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

Einsatz von Chemotherapeutika in der 2nd-Line-Therapie von mHRPC in Europa und Deutschland (siehe § 6 (3) Verfahrensordnung: „Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat“)

Zum Einsatz von Chemotherapeutika in der 2nd-Line-Versorgung des mHRPC in Deutschland liegen Sanofi Aventis keine belastbaren Daten vor. Daher wurde IMS Health mit einer systematischen Recherche zur Epidemiologie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms (speziell: 2nd-Line-Chemotherapie nach Docetaxel) in Deutschland beauftragt. (IMS HEALTH 2011) Hierzu wurde ein zweigleisiges methodisches Vorgehen gewählt. Im ersten Schritt wurden die epidemiologischen Krebsregister mittels einer Internetrecherche identifiziert. Basierend auf den Informationen zum Krebsregister auf der jeweiligen Homepage des Krebsregisters wurden deren Datenbestände analysiert. In einem zweiten Schritt wurde eine systematische Literaturrecherche zu epidemiologischen Studien in der Indikation mHRPC durchgeführt. Das Vorgehen basierte dabei auf der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (IQWiG 2011)

Insgesamt wurden 11 epidemiologische Krebsregister und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) identifiziert. Im Rahmen der Internetrecherche stellte sich heraus, dass die öffentlich zugänglichen Daten in der Datentiefe nicht ausreichen, um epidemiologische Daten zum mHRPC für Deutschland zu extrahieren. Das Ergebnis der persönlichen Kontaktaufnahme zeigte, dass es bezüglich der Epidemiologie zum mHRPC in keinem epidemiologischen Krebsregister möglich ist, entsprechend der Therapielinie (Zweitlinienchemotherapie, mHRPC) die Anzahl der in Frage kommenden Patienten darzustellen.

Im Rahmen der systematischen Literatursuche wurden insgesamt 235 Publikationen aus dem In- und Ausland gefunden. Nach dem Abzug von Duplikaten wurden nach Sichtung der Titel und Abstracts 5 Publikationen als potentiell relevant eingestuft. Nach Durchsicht der Volltexte wurden diese 5 Publikationen allerdings ebenfalls ausgeschlossen. Keiner der Fachartikel beschreibt oder verweist auf epidemiologische Daten in Deutschland. Darunter fand sich auch keine Studie, die etwa den Anteil von Patienten mit mHRPC an einer Studienpopulation mit Prostatakarzinom darstellte.

Als Fazit der Analyse zur Identifizierung von epidemiologischen Daten zum mHRPC in der Zweitlinien-Therapie in Deutschland ergibt sich, dass entsprechende Daten über die epidemiologischen Krebsregister in Deutschland zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht bereitgestellt werden können. Auch eine systematische Literaturrecherche lieferte keine relevanten Publikationen hinsichtlich der Fragestellung.

Zur Abschätzung der Häufigkeit des Einsatzes der diversen Therapieoptionen in der 2nd-Line-Therapie wurde daher zuerst auf eine europäische Studie an 4.250 Patienten zurückgegriffen, die von Synovate im 2. Quartal 2009 durchgeführt wurde. (Synovate 2009) Grundgesamtheit sind hier Patienten, die einer 2nd-Line-Therapie zugeführt werden und nicht mit Best Supportive Care behandelt werden. Docetaxel wird hier unter Zweitlinienoption aufgeführt, meint aber eine Verlängerung der 1st-Line-Therapie im Sinne der Leitlinien bei Patienten, die sehr gut auf die Docetaxeltherapie angesprochen haben.

Tabelle 3-1: Medikamentöser Einsatz in der 2nd-Line-Therapie von Patienten mit mHRPC in Europa (Q2 2009)

Medikament	Anzahl Patienten (%) N=4250
Mitoxantron	1796 (42)
Docetaxel	830 (20)
Prednison/Prednisolon	638 (15)
Leuprorelin	552 (13)
Vinorelbin	402 (9)
Goserelin	330 (8)
Carboplatin	195 (5)

Diese Studie (siehe Tabelle 3-1) aus dem Jahr 2009 zeigt, dass in der 2nd-Line-Therapie von mHRPC in Europa mit Abstand am häufigsten Mitoxantron eingesetzt wird. Zu welchen Anteilen dabei Mitoxantron als Monotherapie oder in Kombination mit dem Kortikosteroid Prednison/Prednisolon eingesetzt wird, kann den Daten nicht entnommen werden. Leuprorelin, ein synthetischer Gonadotropin-Releasinghormon-Agonist (LHRH-Analagon) zur Unterdrückung der Testosteron-Produktion wurde dagegen nur bei 13% der Patienten als 2nd-Line-Therapie eingesetzt. Der Mitose-Hemmer Vinorelbin wurde bei 9% der Patienten und das GnRH-Analagon Goserelin, mit dem die Testosteron-Produktion blockiert wird, wurde an 8% der Patienten als 2nd-Line-Therapie eingesetzt. Schließlich das Zytostatikum Carboplatin, mit dem der Zellstoffwechsel behindert wird, das bei 5% der Patienten als 2nd-Line-Therapie verwendet wurde.

Geben die Daten für Europa einen ersten Hinweis auf die Häufigkeitsverteilung verschiedener Chemotherapeutik in der 2nd-Line-Therapie von Patienten mit mHRPC, kann daraus nicht geschlossen werden, ob diese Verteilung grundsätzlich auch für die Chemotherapien in Deutschland gilt.

Daher wurde zur Abschätzung der Häufigkeit des Einsatzes der therapeutischen Optionen in Deutschland eine aktuelle deutsche Marktforschungsuntersuchung der Firma Maritz Research (Maritz 2011) verwendet, die methodisch auf der Befragung der Zielgruppen niedergelassener und in Krankenhäusern beschäftigter Hämatonkologen und Urologen basiert. Die Stichprobengröße lag bei n=100. Die ca. 30minütige strukturierte Befragung erfolgte telefonisch zwischen dem 30.11.2010 und dem 13.01.2011:

- Die 1st-Line-Chemotherapie erfolgte zu 96% (Onkologen 67% und Urologen 95%) mit Docetaxel.
- In der 2nd-Line-Chemotherapie wurde Mitoxantron zu 54% (Onkologen 72% und Urologen 29%) eingesetzt, gefolgt von „Sonstige Chemotherapie“ mit 22% (Onkologen 20% und Urologen 26%), Estramustin mit 15% (Onkologen 5% und Urologen 29%) sowie Docetaxel mit 9% (Onkologen 3% und Urologen 17%).

Die Untersuchung stützt mithin auch die Daten zu Europa insgesamt insoweit, als Mitoxantron auch hinsichtlich der tatsächlichen Verordnungshäufigkeiten die deutlich führende Behandlungsoption (mit/ohne Prednison/Prednisolon) ist. In Deutschland folgt die „sonstige Chemotherapie“, vor Estramustin, das auf der Ebene von Europa insgesamt nicht erscheint, sowie Docetaxel (mit/ohne Prednison/Prednisolon) in der 2nd-Line-Therapie des mHRPC im Jahr 2009.

Kosten des Einsatzes von Chemotherapeutika in der 2nd-Line-Therapie von mHRPC in Deutschland (siehe Kriterium 5 in § 6 (3) Verfahrensordnung: „Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen“)

Ohne an dieser Stelle bereits die Darstellung der Kosten der Therapie mit Cabazitaxel vs Mitoxantron für die Gesetzliche Krankenversicherung in allen Details aufzunehmen – dies erfolgt in 3.3 - soll hier auf der Grundlage der gezeigten europäischen und deutschen Daten zur 2nd-Line-Therapie von mHRPC in Europa ein erster Hinweis auf die unterschiedlichen Kosten der genannten Wirkstoffe gegeben werden. Die Berechnung der GKV-Nettokostenhöhe erfolgte auf der Grundlage der Arzneimittelpreisverordnung (therapieoptimierte Packung). Zur Berechnung wurden die tagesaktuellen Preise der Lauer-Taxe (Lauer Fischer 2011) herangezogen.

Tabelle 3-2: Durchschnittsverbrauch und GKV-Nettokosten pro therapieoptimierte Packung für die Wirkstoffe, die in der 2nd-Line-Therapie von mHRPC in Europa eingesetzt werden.

Theapiesubstanz, Wirkstärke	Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag	GKV-Nettokosten pro therapieoptimierte Packung
Mitoxantron	23,78	309,55 €
Docetaxel	148,63	1.508,64 €
Prednison	10,00	23,96 €
Prednisolon	10,00	17,50 €
Leuprorelin	7,00	451,58 €
Leuprorelin	21,00	769,95 €
Vinorelbin i.v.	49,54	144,94 €
Vinorelbin	118,90	475,43 €
Vinorelbin	158,54	359,78 €
Carboplatin	792,68	553,90 €
Estramustin Initialdosierung	840,00	291,80 €
Estramustin Erhaltungsdosis	560,00	291,80 €
Goserelin	3,60	465,29 €
Goserelin	10,80	433,61 €

Die Berechnung des Durchschnittsverbrauchs pro Behandlungstag und die der GKV-Nettokosten pro therapieoptimierte Packung erfolgte in derselben Weise wie für Cabazitaxel und Mitoxantron. Diese Details können den Kapiteln 3.3.2 und 3.3.3 entnommen werden. Hierbei gibt es für Goserelin den Unterschied zu den anderen Wirkstoffen, dass Goserelin üblicherweise in der 10,8mg Dosierung ohne Abhängigkeit von der Körperoberfläche verwendet wird. Estramustin 840mg/Tag ist die Initialdosis, Estramustin 560mg/Tag die Erhaltungsdosis.

Es zeigt sich besonders, dass die GKV-Nettokosten pro therapieoptimierte Packung sowohl für Estramustin als auch für Mitoxantron niedriger liegen als die für Docetaxel.

Zu Docetaxel und Mitoxantron in der Therapie des mHRPC liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.

Leitlinien (siehe Kriterium 4, § 6 (3) Verfahrensordnung: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“)

Wie für die meisten fortgeschrittenen Malignome gilt auch für das mHRPC, dass letztendlich alle Tumoren unter der 1st-Line-Therapie Refraktärität entwickeln und eine wirksame kausale Therapie nur noch durch eine 2nd-Line-Therapie erfolgen kann. „Any chemotherapeutic administered after the agent of choice fails.“ (The McGraw-Hill Companies 2011) „Man unterscheidet zwischen einer 1st- und einer 2nd-Line-Chemotherapie (S. Kap. 8.6). Die First-

line-Chemotherapie (oder Primärtherapie) wird nach der Diagnosestellung bei der chemotherapienaiven akuten myeloischenakuten myeloischen Leukämie durchgeführt. Die 2nd-Line-Therapie kommt nach Gabe der 1st-Line-Therapie bei ungenügendem Ansprechen, also Therapierefraktärität zum Einsatz.“ (Ehninger 2011) Diese Unterscheidung in 1st- und 2nd-Line-Chemotherapie hat grundsätzlichen Charakter und kann auf mHRPC übertragen werden.

Die strenge Abgrenzung von 1st- und 2nd-Line-Therapie sowie ggf. weiteren Therapielinien ist in der Hämatookologie dem Grundsatz geschuldet, dass die Resistenz der Malignomzellen gegen eine Therapie das größte Hindernis darstellt, das einer wirksamen Behandlung entgegensteht. „Biochemical resistance to chemotherapy is the major impediment to successful treatment“. (De Vita 2001; Ehninger 2011)

Eine systematische Leitlinienrecherche (Suchzeitraum: ab 01.01.2005 bis 01.01.2011) hat fünf neuere Leitlinien identifiziert, die explizite Aussagen und Empfehlungen zur 1st- und 2nd-Line-Behandlung bei mHRPC geben. Die genaue Charakterisierung der systematischen Leitlinienrecherche findet sich unter 3.1.3.

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

Tabelle 3-3: Leitlinien ab 2005 mit expliziten Empfehlungen zur 2nd-Line-Therapie bei mHRPC

Institution und Referenz	Titel der Leitlinie	Stand	Empfehlung Chemotherapie		Evidenzbasis
			1 st -Line-Therapie	2 nd -Line-Therapie	
Alberta Health Services	Prostate Cancer	Januar 2011	Docetaxel 75mg/m ² q3w	Mitoxantron 12mg/m ² q3w	k.A.
Canadian Urological Association (Saad)	Guidelines for the management of castrate resistant prostate cancer (CRPC)	Juni 2010	Docetaxel q3w (1) Therapien ohne OS↑: Docetaxel q1w (2) oder Mitoxantron (2)	Mitoxantron (3) Cabazitaxel (4)	(Berger 2007; Berthold 2008; Michels 2006; Rosenberg 2007; Sartor 2010)
Deutsche Gesellschaft für Urologie	Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms	Sept. 2009	Docetaxel 75 mg/m ² q3w (5) Keine scharfe Abgrenzung zwischen Erstlinien- & 2nd-Line-Therapie/ Therapien ohne OS↑ Docetaxel q1w (6), Mitoxantron (6), Estramustin (6)		(Winqvist 2006)
European Association of Urology	Guidelines on Prostate Cancer	April 2010	Docetaxel 75mg/m ² q3w (7) Weiterbehandlung mit Docetaxel (8)	Cabazitaxel (9)	(Ansari 2008; Beer 2004; Lara 2004; Ohlmann 2006a; Ohlmann 2006b; Periman 2008; Sartor 2010; Small 2005; Sternberg 2009)
National Comprehensive Cancer Network	Prostate Cancer	Januar 2011	Docetaxel q3w (10)	Cabazitaxel (10)	(Berthold 2008; Petrylak 2004; Tannock 2004)

(1) LoE 1 GR A. (2) LoE 2 GR B. (3) „For now, Mitoxantrone is considered the de-facto second-line chemotherapy but has limited activity and increased toxicity” LoE 4 GR D. (4) „In light of these positive results, Cabazitaxel may soon play a prominent role as second-line treatment now, Mitoxantrone is considered the de-facto second-line chemotherapy but has limited activity and increase ent in CRPC patients“. (5) LoE 1 GR B. (6) “Therapien ohne gesicherten Effekt auf das Gesamtüberleben” LoE++ GR B. (7) Erstbehandlung GR A; (8) Rechallenge des bislang nicht docetaxelresistenten Tumors GR B. (9) LoE 1 GR A: “Cabazitaxel should be considered effective second-line treatment after docetaxel”(10) Einzige Nennung mit Evidenzlevel/Empfehlungsgrad der Kategorie 1 („based on high-level evidence and there is uniform NCCN consensus“)q3w: dreiwöchentlich; q1w: wöchentlich.

Leitlinie der Alberta Health Services

Die Leitlinie basiert auf einer systematischen Evidenzrecherche in MEDLINE und EMBASE (1995-2010) und Leitliniendatenbanken einschließlich Cochrane Library and National Guidelines Clearinghouse. Die Anzahl der Referenzen liegt bei 114, Evidenzlevel (LoE) und Empfehlungsgrade (GR) sind nicht angegeben.

Die Leitlinie empfiehlt für die 1st-Line-Therapie Docetaxel 75 mg/m² q3w und als 2nd-Line-Therapie ausschließlich Mitoxantron 12mg/m² q3w. Den Empfehlungen sind keine Referenzen klar zugeordnet.

Leitlinie der Canadian Urological Association (CUA)

Die Canadian Urological Association (CUA) empfiehlt für die 1st-Line-Therapie Docetaxel plus Prednison in dreiwöchentlicher Gabe (LoE 1 GR A) und nennt als schlechtere Alternativen ohne Nachweis der Lebensverlängerung Docetaxel wöchentlich und Mitoxantron (LoE 2, GR B). Als 2nd-Line-Therapie nennt sie Mitoxantron: „For now, Mitoxantrone is considered the de-facto second-line chemotherapy but has limited activity and increased toxicity” LoE 4 GR D. (Saad 2010) Die Empfehlung von Mitoxantrone als de-facto 2nd-Line-Therapie wird mit drei retrospektive Untersuchungen motiviert, in denen eine Gruppe von Patienten jeweils nach Docetaxel in der 1st-Line-Therapie Mitoxantron erhielt, und die andere Gruppe zuerst Mitoxantron und dann Docetaxel. (Berthold 2008; Michels 2006) Die Gesamtüberlebensraten waren dabei in beiden Gruppen vergleichbar.

Neben Mitoxantron wird bei der Zweitlinienchemotherapie auch Cabazitaxel genannt, da dieses in einem direkten Vergleich zu Mitoxantron eine Lebensverlängerung habe belegen können (Sartor 2010): „In light of these positive results, Cabazitaxel may soon play a prominent role as second-line treatment in CRPC patients“.

Estramustin wird bei der 2nd-Line-Therapie nicht genannt. Erwähnt wird es nur im Kontext der 1st-Line-Chemotherapie und hier nur als ablehnende Empfehlung: „The use of estramustine in combination with other cytotoxic agents is not recommended due to the increased risk of clinically important toxicities without evidence of improved survival or palliation. Level 2 Evidence, Grade C recommendation“.

Deutsche S3-Leitlinie:

Die Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie basiert auf einem systematischen Review von Winquist et al. aus dem Jahr 2006. (Winquist 2006) Dieser bezieht sich allerdings auf die 1st-Line-Therapie bei metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom (mHRPC). Angaben zur 2nd-Line-Therapie finden sich nicht.

Die S3-Leitlinie empfiehlt in der 1st-Line-Therapie Docetaxel plus Kortikoid in dreiwöchentlicher Gabe (Empfehlung 6.32 LoE 1+ GR B): „Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe

einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden.“ (DGU 2009)

Sie trennt nicht eindeutig zwischen Reexposition in der 1st-Line-Therapie und 2nd-Line-Therapie und nennt als weitere Therapieoptionen ohne gesicherten Effekt auf die Überlebenszeit Docetaxel in wöchentlicher Gabe, Mitoxantron und Estramustin (Empfehlung 6.33 LoE 1++ GR B): „Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher Dosierung oder Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert.“

Die S3-Leitlinie macht jedoch deutlich, dass es sich hier nicht um Empfehlungen für die 2nd-Line-Therapie handelt, sondern um Alternativen zur 1st-Line-Therapie mit Docetaxel plus Kortikoid dreiwöchentlich. Sie stellt zudem fest, dass ein positiver Effekt auf die Überlebenszeit einzig für Docetaxel dreiwöchentlich gesichert ist: „Außer Docetaxel konnte bislang keine Therapie einen Überlebensvorteil zeigen. Vor allem aus diesem Grund wird der Stellenwert anderer Therapiekombinationen als nachrangig angesehen. Gegen einen palliativen Einsatz beim Fehlen einer lebensverlängernden Wirkung sprechen die nicht unerheblichen Nebenwirkungen“ (S. 138). (DGU 2009)

Die deutsche S3-Leitlinie schreibt im Einzelnen (6.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Pca, S 272-3):

Docetaxel (2 RCTs):

Docetaxel+Prednison vs Mitoxantron+Prednison (1 RCT). Ergebnisse: Verbesserung OS (+2,4 Monate) bei dreiwöchentlicher Gabe, Verbesserung Schmerz und QoL, PSA-Response, geringe Toxizitäten häufiger bei Docetaxel, schwere Tox nicht häufiger Docetaxel+EMP vs Mitoxantron+Prednison (1 RCT). Ergebnisse: Verbesserung OS (+1,9 Monate), Verbesserung PFS, keine Verbesserung Schmerz, Verbesserung PSA-Response, mehr Thrombosen, höhere gastrointestinale und neurologische Toxizität.

Mitoxantron (3 RCTs):

Mitoxantron+Steroid vs Steroid allein Ergebnisse: keine Verbesserung des OS (3 RCTs), TTP-Verlängerung durch M+Steroid (um 4 bzw. 1,4 Monate), keine Verbesserung des tumor response (2 RCTs), Verbesserung der PSA-Response (1 RCT), Verbesserung von Stärke und Dauer von Schmerzen (1 RCT, Verbesserung in QoL)

Estramustin EMP (6 RCTs):

EMP vs Placebo oder AD, EMP+Paclitaxel o. MPA o. Prednimustin vs. kein EMP in Kombination. Ergebnisse: keine Verbesserung OS (6 RCTs), Verbesserung von TTP in 1 von 5 RCTs (+1,5 Monate), keine Verbesserung von Schmerz, Performance oder subjective Response (2 RCTs), keine Verbesserung tumor response (3 RCTs), bessere PSA-Response (3 RCTs) höhere gastrointestinale Toxizität, mehr Brustschmerz/Gynäkomastie, Beinödeme, Thrombosen und kardiovaskuläre Todesfälle, weniger Neutropenie.

Leitlinie der European Association of Urology (EAU)

Die European Association of Urology (EAU) hat ihre vorherigen Leitlinie aus dem Jahr 2008 im Jahr 2010 aktualisiert. (Heidenreich 2010) Die Aktualisierung basiert auf einer systematischen Evidenzrecherche in MEDLINE, EMBASE und „Web of Science Databases“.

Die Empfehlung für die 1st-Line-Therapie ist Docetaxel in der Dosierung 75mg/m² q3w (GR A): „In patients with metastatic CRPC who are candidates for cytotoxic therapy, docetaxel 75 mg/m² every 3 wk has shown a significant survival benefit“. Eine erneute Gabe von Docetaxel mag erwogen werden, wenn der Tumor zuvor noch auf Docetaxel angesprochen hat. (GR B): „Second-line docetaxel may be considered in previously responding patients to docetaxel.“ Obwohl hier von 2nd-Line-Chemotherapie gesprochen wird, handelt es sich um eine Empfehlung für die 2nd-Line-Therapie i.S. der initial genannten Definition. Dies wurde in der Tabelle 3-2 entsprechend berücksichtigt.

Die Empfehlung der EAU-Leitlinie für 2nd-Line-Therapie lautet auf Cabazitaxel (GR A): „According to the positive results of this prospective randomised clinical phase III trial (level of evidence: 1), cabazitaxel should be considered in the management of progressive CRPCA following docetaxel therapy.“. Dieses Statement nennt die konfirmatorisch nachgewiesene Lebensverlängerung im direkten Vergleich zu Mitoxantron im Zweitlinien-Setting und referenziert die TROPIC-Studie. (Sartor 2010)

Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) der USA unterscheidet für die jeweilige Aussage nach Evidenzlevel und Empfehlungsgrad in „Kategorien“, wobei Kategorie 1 die höchste Klasse darstellt. Sie bestimmt die Therapie der Wahl und ist wie folgt definiert: „Category 1: The recommendation is based on high-level evidence (e.g. randomized controlled trials) and there is uniform NCCN consensus“. (NCCN 2011)

Die Kategorie 1-Empfehlung für die 1st-Line-Chemotherapie ist Docetaxel in dreiwöchentlicher Gabe, die Kategorie 1-Empfehlung für die 2nd-Line-Chemotherapie ist Cabazitaxel. Zur 2nd-Line-Chemotherapie wird ferner ausgeführt, dass Cabazitaxel in einer randomisierten Studie das Gesamtüberleben, das PFS und Ansprechen im Vergleich mit Mitoxantron verbessert hat und von der FDA die Zulassung für die 2nd-Line-Therapie nach Docetaxel erhalten hat. Wegen des hohen Nebenwirkungsrisikos seien aber Patienten mit adäquater Funktion von Leber, Niere und Knochenmark auszuwählen.

Die Leitlinie weist auch darauf hin, dass Mitoxantron keine Überlebensvorteile im Post-Docetaxel-Setting nachweisen konnte, jedoch eine palliative Therapieoption ist, insbesondere bei Männern, für die eine Cabazitaxel Therapie nicht in Frage kommt.

Zudem weist die Leitlinie gesondert darauf hin, dass bei der Aktualisierung die Nennungen von Estramustin und anderen Substanzen als mögliche Palliativtherapie nach Docetaxel gestrichen wurden: „Deleted (for example etoposide, estramustine, cyclophosphamide, vinorelbine, and paclitaxel)“.

Fazit zu Leitlinien

In der 1st-Line-Therapie wird in den Leitlinien durchgängig Docetaxel (3-wöchiges Intervall, 75mg/m²) empfohlen.

Als medikamentöses Therapieregime für die 2nd-Line-Therapie empfehlen die aktuellen Leitlinien die Wirkstoffe Mitoxantron und Cabazitaxel jeweils in Kombination mit Kortikoiden. Die deutsche S3-Leitlinie nennt als zusätzliche Option Estramustin, ohne dies allerdings eindeutig auf 1st- oder 2nd-Line-Settings zu beziehen. Die übrigen Leitlinien nennen diese Substanz nicht bzw. nicht mehr; die Leitlinie des NCCN stellt sogar klar, dass sie die Option Estramustin bei der Aktualisierung 2010 gestrichen hat. Auch das HTA-Zentrum der Universität Bremen stellte in Zusammenarbeit mit dem Ludwig Boltzmann Institut fest, dass die Kombination aus Mitoxantron und Prednison als die de-facto 2nd-Line-Chemotherapie bezeichnet werden kann. (LBI 2011)

Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unterscheidet bei der Bewertung von Cabazitaxel zwischen einer Erstlinien- und Zweitlinienchemotherapie: „Zur Erstlinienchemotherapie für Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom wird Docetaxel in Kombination mit Prednison eingesetzt. Das für die Zweitlinienchemotherapie zugelassene Cabazitaxel zeigt bei Patienten mit Krankheitsprogression (während oder nach Absetzen von Docetaxel) ein um 2,4 Monate verlängertes Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu Mitoxantron.“ (AkdÄ 2011)

Die Empfehlung zu Mitoxantron leitet sich dabei aus mehreren randomisierten Studien ab, in denen Mitoxantron mit Prednison vor Einführung von Docetaxel in der 1st-Line-Therapie einen signifikanten Vorteil bei Schmerzlinderung und Lebensqualität im Vergleich zu Kortikoiden allein bzw. Best Supportive Care gezeigt hatte. (Winqvist 2006) Da Mitoxantron in der 1st-Line-Therapie im Gegensatz zu Docetaxel keinen Vorteil in der Lebensverlängerung zeigte, jedoch umfassende Evidenz mit positiver Beeinflussung anderer patientenrelevanter Endpunkte vorliegt (u.a., Schmerz, HRQoL), wurde es nach Einführung von Docetaxel nicht mehr 1st-Line, sondern in der 2nd-Line-Therapie eingesetzt und seither von mehreren Leitlinien wie auch dem HTA Zentrum der Universität Bremen, dem NICE und dem BfArM als Mittel der Wahl in der 2nd-Line-Therapie genannt. (BfArM 2011;NICE 2011a)

Eine Erweiterung der Literaturrecherchen auch auf nicht-randomisierte Studien untermauert dieses Ergebnis und liefert weitere Evidenz für Mitoxantron als empfohlene 2nd-Line-Therapie insbesondere aufgrund der Schmerzreduktion, der Verbesserung der Lebensqualität, der guten palliativen Eigenschaften und der sehr guten Verträglichkeit. (Berthold 2008, Mason 2010; Michels 2006; Oh 2006; Rosenberg 2007)

NICE bestimmte für einen Health Technology Appraisal von „Cabazitaxel for the second line treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer“ als Vergleichstherapien Mitoxantron in Kombination mit Prednisolon oder eine andere Chemotherapie ohne Cabazitaxel (z.B. 5-FU, Cyclophosphamid und Carboplatin/Etoposid). (NICE 2011a) Im

Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Konsultierungen vor Erstellung des Health Technology Appraisals zu Cabazitaxel im Rahmen eines Scoping-workshops wurde dazu festgestellt, dass eine Re-Challenge mit Docetaxel keine angemessene Vergleichstherapie ist. (NICE 2011b) Auch für die NICE-Bewertung des Testosteron-Blockers Abirateron ist Mitoxantron als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon als Vergleichstherapie vorgesehen. (NICE 2011a)

Insoweit decken die internationalen Leitlinien und auch die Festlegungen von NICE für den NHS im Wesentlichen auch die Versorgungsrealität in der 2nd-Line-Therapie des mHRPC vor Zulassung von Cabazitaxel in Europa insgesamt und auch speziell in Deutschland ab. Mitoxantron und, mit einigem Abstand Docetaxel, haben bisher auch die größte praktische Bedeutung in der Realität der Versorgung, während Cabazitaxel in den neueren Leitlinien am häufigsten als empfohlene Therapieoption genannt wird. Die in den Daten für Europa verwendeten Wirkstoffe, Leuprorelin, Vinorelbin, Goserelin und Carboplatin, werden dagegen in den aktuellen Leitlinien nicht mehr als Therapieoptionen genannt.

Zulassungssituation (siehe Kriteriums 1, § 6 (3) Verfahrensordnung: „Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“)

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

Tabelle 3-4: Zulassungsstatus der in der Versorgung eingesetzten und/oder in den Leitlinien benannten Wirkstoffe zur 2nd-Line-Therapie des mHRPC (Basis: Fachinformationen)

Wirkstoff	Handelsname(n) (Bei Generika- verfügbarkeit)nur eine Nennung)	Anwendungsgebiet(e)	Datum der Zulassung / Verlängerung	Fachinforma- tion / Stand der Information
Mitoxantron	Onkotrone 25mg in 12,5 ml Injektionslösung	Fortgeschrittenes und hormon-resistentes Prostata-Karzinom in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist.	10.05.1989 / 20.03.2003	(Baxter Oncology 2010): August 2010
Docetaxel	Docetaxel Hospira 10mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Docetaxel Hospira ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt.	06/10/2010	(Hospira 2010): Dezember 2010
Leuprorelin	ELIGARD 7,5mg / 45mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung	ELIGARD 7,5 mg und ELIGARD 45mg sind für die Behandlung des hormon-abhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms indiziert.	26.11.2003 14.11.2006	(Astellas 2009): Juni 2009
Vinorelbin	Vinorelbin Hexal 50mg/5ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung – Navelbine 30mg Kapseln Navelbine 80mg Weichkapseln	Behandlung • des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4) • als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.	10.6.2010 Erstanbieter Navelbine: 07.12.1995 18.08.2003	(Hexal 2010b): September 2010 (Pierre Fabre Pharma November 2007): (Pierre Fabre Pharma 2008): Oktober 2008
Goserelin	Zoladex 3,6 mg Implantat	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.	13.02.1990 / 12.06.2002	(AstraZeneca 2011): Januar 2011

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

Wirkstoff	Handelsname(n) (Bei Generika- verfügbarkeit) nur eine Nennung)	Anwendungsgebiet(e)	Datum der Zulassung / Verlängerung	Fachinforma- tion / Stand der Information
Carboplatin	Carboplatin 1000mg HEXAL®, Infusionslösung	Carboplatin HEXAL® ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirk- samen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: - epitheliale Ovarialkarzinome - kleinzellige Bronchial- karzinome - Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches - Palliative Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokal- rezidiven oder Fern- metastasierung.	22.12.2004	(Hexal 2008): Dezember 2008
Estramustin	Estramustin 280mg HEXAL®, Hartkapseln	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormon- refraktären Prostatakarzinoms.	17.05.2000	(Hexal 2010a): August 2010
Prednison / Prednisolon	Prednison Acis 20mg Tabl.	Sind angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Palliativtherapie maligner Erkrankungen.	05.10.2005	(Acis 2011): 04/2011

Nach der Verfahrensordnung des G-BA muss, sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. Zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom sind Mitoxantron Docetaxel, Leuprorelin, Goserelin und Estramustin, teilweise in Kombination mit Prednison (Mitoxantron und Docetaxel), in Deutschland zugelassen. Keine Zulassung für diese Indikation haben Vinorelbin und Carboplatin.

Leuprorelin und Goserelin haben auf der Grundlage der Verordnungsdaten nur eine nachgeordnete Versorgungsbedeutung und werden in den Leitlinien nicht als mögliche 2nd-Line-Therapie aufgeführt. Estramustin wird nur in der deutschen S3-Leitlinie aufgeführt, ohne dabei eindeutig zwischen dem Einsatz in der 1st- oder 2nd-Line-Therapie zu unterscheiden. Die Verordnungshäufigkeit von Estramustin ist in Deutschland dabei höher als die von Docetaxel.

Mitoxantron ist für die Behandlung des fortgeschrittenen und hormonresistenten Prostata-Karzinoms in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich

Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist, zugelassen. Obwohl theoretisch die Zulassung auf Patienten mit Schmerzen eingeschränkt ist, wurde in der Praxis und in Leitlinien nicht zwischen Patienten mit und ohne Schmerz differenziert, da nach Versagen von Docetaxel vor Einführung von Cabazitaxel keine anderen symptomlindernden und lebensverlängernden Therapieoptionen zur Verfügung standen.

Off-Label-Use ist bei onkologischen Therapien keine Seltenheit. So stellte auch der G-BA fest: „Ein möglicher Grund für den Off-Label-Use, also die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, für die es nicht vorgesehen ist, liegt darin, dass sich medizinische Erkenntnisse über Krankheiten und deren medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten in hoher Geschwindigkeit entwickeln. In solchen Fällen kann die Anwendung eines bestimmten Arzneimittels außerhalb des eigentlichen Zulassungsbereiches vor einer Überprüfung durch die zuständige Zulassungsbehörde medizinisch sinnvoll sein, beispielsweise bei der Behandlung von Krebspatienten.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011b)

Einschlusskriterien für die Patienten der TROPIC Studie waren u.a. eine vorangegangene 1st-Line-Behandlung mit Docetaxel und eine Progression während oder nach dieser Therapie. Die Patienten waren damit in diesem Stadium austherapiert. Bei fehlender Schmerzsymptomatik – ca. 55% aller Patienten – bliebe als zulassungskonforme Alternative dann nur noch Best Supportive Care. Daher ist es sowohl gängige klinische Praxis als auch von Leitlinien gedeckt, Mitoxantron statt Best Supportive Care einzusetzen. Dementsprechend wurde auch in der Zulassungsstudie TROPIC Mitoxantron als Vergleichstherapie verwendet.

Die europäische Zulassungsbehörde hat Mitoxantron als zweckmäßige Vergleichstherapie in der TROPIC Studie akzeptiert: „Mitoxantrone was chosen as comparator. There is no consensus/approved drugs/combination therapies in second line mHRPC. This choice is however considered as acceptable by the CHMP.“ (EMA 2011)

Gesamtfazit

Den in der Verfahrensordnung gelisteten Kriterien 1, 4 und 5. wurde bei der Auswahl der Vergleichstherapie entsprochen.

Das Kriterium 2 ist für die vorgenommene Auswahl nicht relevant.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat sich bisher weder mit der Überprüfung des patientenrelevanten Nutzens einer 1st-Line-Therapie des mHRPC mit Docetaxel/Prednison noch einer 2nd-Line-Therapie mit Mitoxantron/Prednison oder Docetaxel/Prednison befasst. Damit greift auch das 3. Kriterium der VerfO nicht.

Ein Festbetrag wurde infolge bisher ebenfalls für keines der oben aufgeführten Medikamente festgesetzt.

Nach einem Versagen einer 1st-Line-Behandlung mit Docetaxel/Prednison standen bislang keine zugelassenen, die Lebenszeit verlängernden Therapien zur Verfügung. Dies spiegelt sich sowohl in Empfehlungen der Leitlinien verschiedener Ländern und/oder verschiedener Organisationen als auch in der tatsächlichen Versorgungssituation, soweit darüber belastbare Daten vorliegen, wider.

Mitoxantron/Prednison ist daher die zweckmäßige Vergleichstherapie zu einer Therapie mit Cabazitaxel. Sowohl die Zulassung, die Aussagen von Leitlinien und internationaler Bewertungsinstitutionen als auch Daten zur Versorgungsrealität in Europa und in Deutschland belegen die derzeitige Bedeutung von Mitoxantron/Prednison in der 2nd-Line-Therapie bei mHRPC.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Leitlinien

Zur Identifikation von Leitlinien wurde eine systematische Recherche durchgeführt, die in Modul 3.2.1. beschrieben ist.

Tabelle 3-5: Protokoll zum systematischen Review: Leitlinienrecherche zur Therapie bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom, mit Empfehlungen zur 2nd-Line-Therapie

Studienfrage	Primär: Ziel ist die Erarbeitung einer Übersicht, welche 2nd-Line-Therapien in aktuellen internationalen Leitlinien für das hormonrefraktäre Prostatakarzinom empfohlen werden.
Datenbanken Zeitraum: ab 1993	Datenbanken MEDLINE Listen von Leitlinien (Suchkriterium: „prostate cancer“) G-I-N (Guidelines International Network) (www.g-i-n.net/) NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) Canadian Medical Association Infobase (www.cma.ca/cpgs/index.htm) UK Guidelines Specialist Library (www.library.nhs.uk/GuidelinesFinder/) AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html) Suchoberflächen: Pubmed Google Scholar Fachspezifische Internetseiten: International Cancer Research Portfolio (http://www.cancerportfolio.org) National Cancer Institute Clinical Trials PDQ (http://www.cancer.gov/) American Society of Clinical Oncology (http://www.asco.org/)
Untersuchungs- population [E1]	Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom
Intervention [E2]	Verfügbare Zweitlinienchemotherapien
Studienart / Design / Auswertung [E3]	Alle Leitlinien ab S3/ S2e gemäß AWMF Klassifikation von Leitlinien, 2004
Sprache [E4]	Vorliegend in englischer oder deutscher Sprache
Ausschluss- kriterien [A]	[A1] bis [A4]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E4] [A5]: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen [A6]: Leitlinien publiziert vor 2005

Die Suche erfolgte primär in Leitliniendatenbanken und auf fachspezifischen Internetseiten wie oben spezifiziert. Suchdetails sind unten aufgeführt. Die Suchkriterien wurden auf die entsprechenden Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Leitlinien-Begriffe (z.B. Singular oder Plural) und entsprechende MeSH-Terms wurden in das

Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „im Title / im Abstract“ verwendet.

Suchkriterien:

#1 "prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR "prostate cancer" [Title/Abstract] OR "prostatic neoplasms" [Title Abstract]

#2 "drug therapy"[Subheading] OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]

#3 Practice guideline.pt, guideline

Limits: Practice Guideline, English, German, Cancer, Publication Date from 2005/01/01 to 2011/01/01

Pubmed Search string: ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR "prostate cancer" [Title/Abstract] OR "prostatic neoplasms" [Title Abstract]) AND("drug therapy"[Subheading] OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[AllFields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND (Practice Guideline[ptyp] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2011/01/01"[PDAT]))

Google Scholar: guidelines, prostate cancer (all in title)

ICRP: Prostate (Type of Cancer), 2005-2011 (Years), Guidelines (Publication Type)

NGC (National Guideline Clearinghouse): Prostate cancer, Treatment or Intervention (Keyword), 2005-2011 (Publication Year)

Alle weiteren in der Liste genannten Internetseiten hatten keine entsprechenden Suchmasken und wurden entweder mittels einer einfachen Keyword Suche oder per Hand abgesehen.

Als Suchoberfläche für Medline wurde PubMed verwendet. Die Suche wurde auf die Kategorie "Practice Guidelines" limitiert. In Google Scholar wurden die entsprechenden Leitlinien-Indikationen ohne Operator verwendet.

Durch die Suche in verschiedenen Datenbanken kam es zu Duplikationen. Das Aussortieren von Duplikationen wurde im Reference Manager durchgeführt.

Die Suche am 25.02.2011 ergab folgende Ergebnisse:

Treffer insgesamt: 499

- National Guideline Clearinghouse: 77

- Canadian Medical Association Infobase: 9
- UK Guidelines Specialist Library: 31
- Pubmed : 36
- Google Scholar : 254
- International Cancer Research Portfolio: 28
- AWMF: 8
- G-I-N: 56

Die weiteren Websites wurden wie oben beschrieben per Hand nach entsprechenden Leitlinien durchsucht. Es wurden dort jedoch keine weiteren Leitlinien identifiziert.

Nach Titel- bzw. Abstractscreening (sofern ein Abstract vorlag) wurden 477 Referenzen wegen fehlender Relevanz und 9 Duplikate ausgeschlossen. Auf dieser Grundlage wurden 13 Leitlinien unterschiedlicher Institutionen im Volltext gesichtet:

Tabelle 3-6: Im Volltext gesichtete Leitlinien

Alberta Cancer Board. Clinical Practice Guideline. Prostate Cancer. 2011.
Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, AWMF, Registernummer 043 - 022, Klassifikation S3, Stand: 01.09.2009 , gültig bis 01.09.2012.
Clinical Practice Guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer. 2010. Cancer council Australia/ Australian Cancer Network 2010.
Aragon Institute of Health Sciences-I+CS. Clinical practice guideline for prostate cancer treatment. 2008 August
Dutch Urological Association. Association of Comprehensive Cancer Centres - Disease Specific Society. Prostate cancer. 2007 July 23
Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. BJU Int 2010 Aug;106(4):462-9.
Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU) 2010 Jan;59(1):61-71.
Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010 May 1;21(suppl 5):v129-v133.
Hörtl W, Kratzik CH, Schratte-Sehn A, De Santis M. Prostatakarzinom - Leitlinien des AUO. J UROL UROGYNÄKOL 2010;17(3).
Kamidono S, Ohshima S, Hirao Y, Suzuki K, Arai Y, Fujimoto H, et al. Evidence-based clinical practice Guidelines for Prostate Cancer (Summary – Japanese Urological Association 2006 Edition). Int J Urol 2008 Jan;15(1):1-18.
Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw 2011 Jan;8(2):162-200.
National Collaborating Centre for Cancer - National Government Agency. Prostate cancer. Diagnosis and Treatment. 2008 February 1
Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. Can Urol Assoc J 2010 Dec;4(6):380-4.

Sechs der identifizierten 13 Leitlinien konnten nicht verwendet werden, da sie zur 2nd-Line-Therapie keine Angaben machen. (Aragon Institute of Health Sciences, Australian Cancer Network Guidelines, Dutch Urological Association, ESMO Guidelines, International Society of Geriatric Oncology, Japanese Urological Association) Sieben wurden zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Zur Feststellung der Zulassung und des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation herangezogen: Fachinformation Onkotrone, Baxter Oncology, Stand 08/2010. (Baxter Oncology 2010)

Zur Bewertung der Erstattungsfähigkeit bzw. Recherche vorangegangener Bewertungen des G-BA wurde auf der Website des G-BA gesucht (www.g-ba.de).

Am 29.08.2011 erfolgte eine weitere Literaturrecherche zum Updaten der Informationen:

Recherche 1:

Datum: 29.08.2011

Datenbanken: xmedall (32 Datenbanken mit 123777497 Dokumenten):

Suchkriterien: "DOCETAXEL? OR TAXOTER? OR MITOXANTRON? OR ONKOTRON? OR ON#OTRON?) AND (METASTA? AND HORMON# REFRACT? AND PROSTAT? CANCER)/(TI;AB) AND (SECOND LINE)/(TI;AB)

Ergebnis: 53 Abstracts.

Recherche 2:

Datum: 06.09.2011

Datenbanken: MEDLINE

Suchkriterien: "DOCETAXEL? OR TAXOTER? OR MITOXANTRON? OR ONKOTRON? OR ON#OTRON?) AND (METASTA? AND HORMON# REFRACT? AND PROSTAT? CANCER)/(TI;AB) AND (docetaxel/taxotere and (pretreatment or resistance))/(TI;AB)

Ergebnis: 97 bzw. 10 Abstracts

xmedall

ZT00	AnimAlt-ZEBET	BfR (ZEBET) 2011
CC00	CCMED	ZBMED
CDSR93	Cochrane Database of Systematic Reviews	The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
DAHTA	DAHTA-Datenbank	Bundesministerium für Gesundheit
AR96	Deutsches Ärzteblatt	DAEB
GA03	gms	gms
GM03	gms Meetings	gms
HN69	HECLINET	IFG 2002
HG05	Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte	Hogrefe-Verlagsgruppe
KR03	Karger-Verlagsdatenbank	Karger-Verlag
KP05	Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank	KuP
MK77	MEDIKAT	ZB MED
CDAR94	Database of Abstracts of Reviews of Effects	2011 University of York. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
INAHTA	Health Technology Assessment Database	2011 University of York. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
SM78	SOMED	LOEGD 2002
TVPP	Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint	Thieme-Verlag
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank	Thieme-Verlag
CCTR93	Cochrane Central Register of Controlled Trials	The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
ED93	ETHMED	IDEM 2011

ME60	MEDLINE	NLM
NHSEED	NHS Economic Evaluation Database	2011 University of York. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
CV72	CAB Abstracts	CAB
CB85	AMED	THE BRITISH LIBRARY 2011
AZ72	GLOBAL Health	CAB
IA70	IPA	Thomson Reuters
EM47	EMBASE	2011 Elsevier B.V.
BA26	BIOSIS Previews	Thomson Reuters
DH64	Derwent Drug Backfile	Thomson Reuters
EA08	EMBASE Alert	2011 Elsevier B.V.
DD83	Derwent Drug File	Thomson Reuters

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. Acis Arzneimittel 2011. Fachinformation Prednison acis 20mg Tabl. Stand: 04/2011. Rote Liste Service GmbH
2. Ansari, J., Hussain, S.A., Zarkar, A., Bliss, J., Tanguay, J.D., & Glaholm, J. 2008. Docetaxel re-treatment for metastatic hormone refractory prostate cancer. Abstract #16016. J Clin Oncol, 26, (15 (Suppl)) available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/16066
3. AkdÄ 2011. Neue Arzneimittel. Jevtana[®] (Cabazitaxel). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stand: 12.08.2011
4. Astellas Pharma 2009. Fachinformationen Eligard 45mg Pulver und Lösungsmittel. Stand: 06/2009. Rote Liste Service GmbH
5. AstraZeneca 2011. Fachinformation Zoladex 3,6mg Implantat. Stand: 01/2011. Rote Liste Service GmbH
6. Baxter Oncology 2010. Fachinformation Onkotrone. Stand: 08/2010. Rote Liste Service GmbH
7. Beer, T.M., Garzotto, M., Henner, W.D., Eilers, K.M., & Wersinger, E.M. 2004. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. Br J Cancer, 91, (8) 1425-1427
8. Berger, E.R., Ciuleanu, T., Hart, L., & et al 2007. Results of a randomized phase II study of irifulven in hormone-refractory prostate cancer patients that have failed first-line docetaxel treatment [abstract #5068]. J Clin Oncol, 25, (18S)
9. Berthold, D.R., Pond, G.R., de, W.R., Eisenberger, M., & Tannock, I.F. 2008. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. Ann Oncol., 19, (10) 1749-1753
10. BfArM 2011. Schriftliche Stellungnahme Phase IV Studie zu Capacitaxel. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
11. De Vita, V. 2001. Cancer: Principles and Practice of Oncology. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S (eds), pp.295-298. Lippincott: Philadelphia

12. DGU 2009. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. <http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-leitlinie-prostatakarzinom>, Pdf 2009,
13. Ehninger, H., Link, H., & Berdel, W.E. 2011. Kapitel 8.1 „Chemotherapie“ in: Akute myeloische Leukämie: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie, Prognose. Deutscher Ärzte Verlag Köln 2008. ISBN 978-3-7698-0528-5
14. EMA 2011. Assessment Report For Jevtana (cabazitaxel). Procedure No.: EMEA/H/C/002018
15. Gemeinsamer Bundesausschuss 2011a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-04-15-D-003. Berlin 29.06.2011
16. Gemeinsamer Bundesausschuss 2011b. Fragen und Antworten zum „Off-Label-Use“. <http://www.g-ba.de/institution/sys/faq78/>
17. Gemeinsamer Bundesausschuss 2011c. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2011-04-15-D-003, Cabazitaxel zur Behandlung des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms, Berlin 30.09.2011
18. Heidenreich 2010. EAU Guidelines on Prostate Cancer.
19. HEXAL 2008. Fachinformation Carboplatin 1000mg HEXAL Infusionslösung. Stand : 12/2008. Rote Liste Service GmbH
20. HEXAL 2010a. Fachinformation Estramustin 280mg HEXAL, Hartkapseln. Stand : 08/2010. Rote Liste Service GmbH
21. HEXAL 2010b. Fachinformation Vinorelbin HEXAL 50mg/5ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 09/2010. Rote Liste Service GmbH
22. Hospira 2010. Fachinformation Docetaxel Hospira 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 12/2010. Rote Liste Service GmbH
23. IMS HEALTH 2011. Krebsregister in Deutschland - Epidemiologische Daten für das Prostatakarzinom und Mammakarzinom. Referenznummer: 450206
24. IQWiG 2011. Allgemeine Methoden 4
25. Lara, P.N., Twardowski, P., & Quinn, D.I. 2004. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. Clin Prostate Cancer, 3, (3) 165-173
26. Lauer-Fischer 2011. Lauer-Taxe, WINAPO®.
27. LBI 2011. Second-line chemotherapy with cabazitaxel (Jevtana®) for the treatment of castration-resistant metastatic prostate cancer. Horizon Scanning in Oncology Nr. 016. February 2011
28. Maritz 2011. Jevtana Statusanalyse Baseline Januar 2011. Sanofi Aventis

29. Michels, J., Montemurro, T., Murray, N., Kollmannsberger, C., & Nguyen, C.K. 2006. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: does sequence matter? *Cancer*, 106, (5) 1041-1046
30. NCCN 2011. NCCN Clinical practical guidelines in oncology. www.nccn.org, V I.2010,
31. NICE 2011a. Health Technology Appraisal. Cabazitaxel for the second line treatment of hormone, refractory, metastatic prostate cancer. Final Scope. April 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13237/54081/54081.pdf>
32. NICE 2011b. Single Technology Appraisal (STA). Cabazitaxel for the second line treatment of hormone, refractory, metastatic prostate cancer. Response to consultee and commentator comments on the draft remit and draft scope (pre-referral). April 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13237/54083/54083.pdf>
33. NICE 2011c. Health Technology Appraisal Abiraterone for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy. Final scope. July 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13484/55763/55763.pdf>
34. Oh, W.K., Manola, J., Babic, V., Harnam, N., & Kantoff, P.W. 2006. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. *Urology*, 67, (6) 1235-1240 available from: PM:16765185
35. Ohlmann, C., Ozgur, E., Engelmann, U., & Heidenreich, A. 2006a. Molecular triggered therapy in hormone refractory prostate cancer. Abstract #281. *Eur Urol*, 5, (2 (Suppl)) 93
36. Ohlmann, C., Ozgur, E., Wille, S., Engelmann, U., & Heidenreich, A. 2006b. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. Abstract #289. *Eur Urol*, 5, (2 (Suppl)) 93
37. Osoba, D., Tannock, I.F., Ernst, D.S., & Neville, A.J. 1999. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol.*, 17, (6) 1654-1663 available from: PM:10561201
38. Periman, P.O., Sonpavde, G., Bernold, D.M., Weckstein, D.J., Williams A.W., Zhan, F., Boehm, K.A., Asma, L., & Hutson, T.E. 2008. Sunitinib malate for metastatic castration resistant prostate cancer following docetaxelbased chemotherapy. Abstract #5157. *J Clin Oncol*, 26, (15 (Suppl)) available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5157
39. Petrylak, D.P., Tangen, C.M., Hussain, M.H., Lara, P.N., Jr., Jones, J.A., Taplin, M.E., Burch, P.A., Berry, D., Moinpour, C., Kohli, M., Benson, M.C., Small, E.J., Raghavan, D., & Crawford, E.D. 2004. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N.Engl.J Med*, 351, (15) 1513-1520

40. Pierre Fabre Pharma 2007. Fachinformation Navelbine 20mg / 30mg Weichkapseln. Stand: 11/2007. Rote Liste Service GmbH.
41. Pierre Fabre Pharma 2008. Fachinformation Navelbine 80mg Weichkapseln. Stand: 10/2008. Rote Liste Service GmbH.
42. Rosenberg, J.E., Weinberg, V.K., Kelly, W.K., Michaelson, D., Hussain, M.H., Wilding, G., Gross, M., Hutcheon, D., & Small, E.J. 2007. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients : randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer*, 110, (3) 556-563
43. Saad, F. & Hotte, S.J. 2010. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J*, 4, (6) 380-384
44. Sartor, A.O., Oudard, S., Ozguroglu M, & et al 2010. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results of a multinational phase III trial (TROPIC) [abstract no. 9]. ASCO Genitourinary Cancers Symposium;2010 Mar 5-7, San Francisco (CA)
45. Small, E.J., Schellhamme, P.F., Higano, C.S., Neumanaitis, J., Valone, F., & Hershberg, R. 2005. Results of a placebocontrolled phase III trial of immunotherapy with APC8015 for patients with hormone refractory prostate Cancer (HRPC). Abstract #4500. *J Clin Oncol*, 23, (16 (Suppl)) available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/4500
46. Sternberg, C.N., Petrylak, D.P., Sartor, O., Witjes, J.A., Demkow, T., Ferrero, J.M., Eymard, J.C., Falcon, S., Calabro, F., James, N., Bodrogi, I., Harper, P., Wirth, M., Berry, W., Petrone, M.E., McKearn, T.J., Noursalehi, M., George, M., & Rozenzweig, M. 2009. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol*, 27, (32) 5431-5438 available from: PM:19805692
47. Synovate 2009. Market research report on anti-cancer drug use in mHRPC patients. Sanofi Aventis
48. Tannock, I.F., Osoba, D., Stockler, M.R., Ernst, D.S., Neville, A.J., Moore, M.J., Armitage, G.R., Wilson, J.J., Venner, P.M., Coppin, C.M., & Murphy, K.C. 1996. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.*, 14, (6) 1756-1764 available from: PM:8656243
49. Tannock, I.F., de, W.R., Berry, W.R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K.N., Oudard, S., Theodore, C., James, N.D., Turesson, I., Rosenthal, M.A., & Eisenberger, M.A. 2004. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 351, (15) 1502-1512

50. The McGraw-Hill Companies, I. 2011. McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/second-line+chemotherapy>. Zugriff 28.04.2011 16:20
51. Winqvist, E., Waldron, T., Berry, S., Ernst, D.S., Hotte, S., & Lukka, H. 2006. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer*, 6, 112

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Überblick über die Erkrankung und Symptome

Bei der Prostata handelt es sich um eine männliche akzessorische Geschlechtsdrüse von ca. Kastaniengröße, welche unterhalb der Harnblase liegt. (Ellison 1998) Das Gleichgewicht der Größe der Prostata wird bei Erwachsenen durch die Balance zwischen Zellteilung und Zelltod (Apoptose) erhalten. Prostatakarzinome entwickeln sich, wenn die Zellteilung den Zelltod überwiegt. Zusätzlich können Mutationen in verschiedenen Genen zu einer Tumorprogression und zu Metastasen führen. (Theodorescu and Krupski 2009)

Die meisten Prostatakarzinome entstehen in der subkapsulären Region des posterioren Unterlappensegmentes. Diese Region der Prostata ist am empfindlichsten gegenüber Veränderungen des Androgenspiegels. Die meisten Prostatakarzinome betreffen mehrere Bereiche der Prostata. (Theodorescu and Krupski 2009) Eine lokale Verbreitung betrifft meist Samenleiter, Samenblasen und Lymphknoten im Beckenboden. Metastasen treten am häufigsten in Knochen auf, aber auch schon in der Lunge, der Leber und in den Nebennieren. (Hoyle 2008)

Bei metastasierenden Prostatakarzinomen kommt es zu einer Ausbreitung des Tumors in andere Körperteile. Der Primärtumor streut Krebszellen, welche sich durch die Blutbahn und das Lymphsystem verteilen und in anderen Regionen des Körpers haften bleiben, wo sie zu neuen Tumoren (Metastasen) wachsen. Etwa 4% der Patienten mit Prostatakarzinomen in den USA weisen einen metastasierenden Krankheitsverlauf auf. (ACS 2010) Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom können nicht geheilt werden und haben eine durchschnittliche Lebenserwartung von drei Jahren. (Chamberlain 1997) Eine neuere Studie zeigte, dass 70% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom an den Folgen ihrer Metastasen sterben. (Lewinshtein and Porter 2010)

Das Fortschreiten des Tumorwachstums variiert erheblich von sehr langsam bis zu mäßig schnell. Langsam wachsende Prostatatumore sind zu Beginn sehr klein und verdoppeln sich innerhalb von 2-4 Jahren. Mit zunehmender Größe und Aggressivität steigt auch ihre Wachstumsrate. Ein Ausbreiten auf andere Bereiche wird wahrscheinlich, wenn der Tumor eine Größe von 4-5 Zentimeter auf seiner längsten Achse erreicht. Dieser Prozess dauert meist

8-10 Jahre. Ohne Behandlung tritt der Tod etwa 12-15 Jahre nach der ersten Tumorprogression ein. (Hoyle 2008)

Meist zeigen frühe Stadien von Prostatakarzinomen keine Symptome. Bei weiterem Fortschritt des Tumors treten eine Reihe an Symptomen auf, hauptsächlich mit Bezug auf das Wachstum der Prostata. Es kann zu Schwierigkeiten beim Urinieren kommen, zu häufigem Harndrang, Schmerzen während des Urinierens, einem schwachen oder unterbrochenen Urinfluss sowie zu Inkontinenz. (ACS 2010) Weitere Symptome können die Sexualfunktion betreffen, wie z.B. erektile Dysfunktion oder schmerzhafte Ejakulation. Diese Symptome sind nicht für eine Diagnosestellung ausreichend, da sie auch bei anderen Krankheiten wie z.B. der benignen Prostatahyperplasie (BPH) auftreten können. (Ellison 1998)

Bei Metastasen können neue Symptome durch die betroffenen Organe auftreten, wie z.B. Knochenschmerzen, Lymphödeme, Schmerzen im Rücken, dem Beckenboden oder den Oberschenkeln, sowie Gewichtsverlust. (Theodorescu and Krupski 2009) Insbesondere Knochenmetastasen sind häufig. Studien berichten, dass bis zu 80% aller Metastasen die Knochen betreffen. (Bubendorf 2000) Knochenmetastasen stehen meist in Verbindung mit anderen Ereignissen am knöchernen Skelett („skeletal-related events - SREs), wie z.B. pathologische Frakturen, spinale Kompressionsverletzungen, Hyperkalzämie und schwere Schmerzen mit der Notwendigkeit für Knochenchirurgie, Strahlentherapie und Opiatanalgetika. Patienten mit Knochenmetastasen und SREs haben eine niedrigere Lebensqualität, höhere Morbidität und eine niedrigere Überlebensrate, zudem entstehen hohe Behandlungskosten. (Lage 2008)

Diagnose, Klassifikation und Progression

Die Diagnose von Prostatakarzinomen basiert auf drei Untersuchungen: Digital-rektale Untersuchung (DRU), Prostata-spezifischem Antigen (PSA) und Biopsie. DRU ist das einfachste, sicherste und effektivste Mittel zum Erkennen von Prostatakarzinomen. Eine Kombination aus DRU und Serum PSA hat sich in verschiedenen ambulanten Settings als effektivste Methode herausgestellt. (Kirby and Patel 2008)

Das PSA ist ein Enzym, eine typische Serinprotease, deren Substrat das Protein Semenogelin-1 ist. PSA wird vom Drüsenepithel der Prostata und von den periurethralen Drüsen produziert, findet sich in hohen Konzentrationen im Seminalplasma und trägt dort zur Verdünnung der Samenflüssigkeit bei. Der PSA-Test hat sich als bester Test zur Entdeckung von Prostatakarzinomen erwiesen, ist allerdings nicht krebsspezifisch: Etwa drei Viertel der Männer mit anormalen PSA-Werten sind gegebenenfalls nicht von Prostatakarzinomen betroffen. Zum Anstieg von PSA-Werten kann es ebenfalls bei der BPH, Infektionen oder Prostatitis kommen. Normale PSA-Werte liegen unter 4.0ng/ml, allerdings wurde ein Grenzwert für einen normalen PSA bisher nicht klar definiert. Bei jüngeren Männern werden oft Werte zwischen 2,5–3ng/ml herangezogen. Obwohl eine abnormale DRU oder ein hoher PSA-Wert den Verdacht auf ein Prostatakarzinom verstärken, benötigt es einer Biopsie für die Erkennung. (Thompson 2007)

Staging: Mit dem Staging wird das Ausmaß der Tumorerkrankung bestimmt. Es dient der Entscheidungsfindung bei der Behandlung und gibt Hinweise bei der Prognose. Das vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) entwickelte tumour-node-metastasis (TNM) Staging System wird am häufigsten benutzt. (Edge 2009)

Grading: Tumorzellen unterscheiden sich in Form und Gestalt von gesunden Prostatazellen, wobei Zellen, die sich deutlich unterscheiden, häufig eine höhere Zellteilungsrate und damit größere Malignität aufweisen, als solche, die gesunden Zellen sehr ähnlich sehen. Das Grading gibt das Ausmaß dieser Dedifferenzierung der Tumorzellen an. Die meisten Prostatakarzinome (95%) sind durch ein Grading System klassifizierbare Adenokarzinome. (Hoyle 2008) Grading wird als Hinweis bei der Krankheitsprognose benutzt. Für das Grading wird in Deutschland zumeist der sogenannte Gleason-Score verwendet. (Gleason 1977) Hierbei werden Werte zwischen 1 (wenig dedifferenziert und gesunden Prostatazellen am ähnlichsten, d.h. am wenigsten aggressiv) und 5 (stark dedifferenziert, d.h. am aggressivsten) basierend auf der Differenzierung des Tumors zugewiesen. Oft werden verschiedene Grade innerhalb eines Tumors oder sogar innerhalb einer Gewebeprobe gemessen. (Thompson 2007) Der Gleason-Score wird daher stets durch Addition der zwei am häufigsten gefundenen Grad-Werte gebildet, wodurch sich ein Wert zwischen 2 und 10 ergibt. Ein Summenwert zwischen 2 – 4 repräsentiert einen gut differenzierten Tumor; ein Wert zwischen 5 – 7 repräsentiert einen moderat differenzierten Tumor; und ein Wert zwischen 8 – 10 repräsentiert einen schlecht differenzierten Tumor. Je höher der Wert, desto schlechter die Prognose. (Gleason und Mellinger 1974; Hoyle 2008)

Progression: Die Progression von Prostatakarzinomen wird durch verschiedene Kriterien bestimmt. Relevant sind diese insbesondere für das Monitoring von Krankheitsrückfällen nach Behandlung klinisch lokalisierter Tumore oder für das Versagen einer systemischen Therapie bei fortgeschrittenen Tumoren. Progression wird zumeist definiert im Sinne eines direkten Tumorwachstums (Therasse 2000), Zunahme der Schmerzintensität (Halabi 2008) oder Anstieg des PSA-Levels. (Stephenson 2006)

Ein schwacher Anstieg der PSA-Werte im Blut wird zunehmend für die Auswertung des Krankheitsverlaufs nach einer 1st-Line-Therapie benutzt. Häufig veranlassen sie die Entscheidung für eine 2nd-Line-Therapie. Allerdings mangelt es zurzeit an einer klaren Definition für einen biochemischen Rückfall. Vorgeschlagen werden häufig zwei aufeinanderfolgende Werte von 0,2ng/ml oder mehr. (Heidenreich 2010) Andere Autoren vertreten einen höheren Grenzwert von 0,4 ng/ml. Je nach Definition dieser Werte können die Progressionsraten um bis zu 35% variieren. (Gretzer 2002) Die Definition der Grenzwerte im Rahmen der Behandlung variiert zudem in Abhängigkeit von der 1st-Line-Therapie. (Amling 2001) Prostatakarzinom-Rückfälle gemessen an einem langsam ansteigenden PSA-Wert beeinträchtigen nicht zwangsläufig die Lebensqualität und –dauer. (Zhou 2005)

Hormone sind wichtige Determinanten bei Tumorzellen. (Kish 2001) Viele Behandlungsformen basieren demnach auf Hormonen. Bei anhaltender Hormontherapie (Androgen unterdrückende oder blockierende Therapie bzw. eine Orchiektomie) sprechen Tumorzellen oft nicht mehr an. Es resultiert ein sogenanntes hormonrefraktäres Prostatakarzinom (HRPC).

(Kish 2001) Die durchschnittliche Ansprechdauer der Behandlung beträgt 18-24 Monate. (Petrylak 2004) Oft wird hierbei auch die Bezeichnung „Kastrations-resistentes Prostatakarzinom“ (CRPC) benutzt. Die prognostischen Aussichten nach der Diagnose Hormonresistenz sind generell schlecht. (Garmey 2008)

In diesem Dossier wird durchgehend der Begriff hormonrefraktäres Prostatakarzinom, basierend auf dem Zulassungsstatus der Substanz.

Nach den jüngsten Leitlinien der EAU muss ein Patient die folgenden Kriterien für die Diagnose eines hormonrefraktären Prostatakarzinoms erfüllen (Heidenreich 2010):

- Serumkastrationslevel von Testosteron (Testosteron < 50 ng/dL oder < 1,7 nmol/L)
- Drei Anstiege des Prostataspezifischen Antigens (PSA) in Folge mit einwöchigem Abstand mit jeweils einem 50% Anstieg über den Nadir, mit einem PSA > 2 ng/mL
- Absetzen von Antiandrogenen über mindestens 4 Wochen
- PSA-Progression trotz Hormontherapie

Behandlung

Lokalisierte Prostatakarzinome können entweder durch radikale Prostatasektomie oder Strahlentherapie behandelt werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten führen die Behandlungen allerdings nicht zum Erfolg. Die Heilung ist bei einem metastasierendem Prostatakrebs ausgeschlossen. Bei Abwesenheit einer Aussicht auf Heilung sind Behandlungsziele die Minderung der Symptome und eine Verlangsamung der Krankheitsprogression. Das Wachstum von Prostatakarzinomen hängt primär von Androgenen ab. Ein entsprechender Entzug kann demnach in eine bis zu 80%ige Wachstumshemmung resultieren. (Chamberlain 1997) Der Therapieansatz einer Androgenverminderung wird aufgrund seiner Effektivität und relativ guten Verträglichkeit hinsichtlich der zuvor erwähnten Behandlungsziele auch nach Versagen einer primären Hormontherapie weiter verfolgt.

Eine sekundäre Hormontherapie von Prostatakarzinomen resultiert häufig in einem Abfallen des PSA-Levels und einer Kontrolle des Krankheitsverlaufs. Allerdings zeigt sie keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben. (Mohler 2011) Generell resultiert die Therapie nur in einem kurzzeitigen Vorteil, mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 2-6 Monaten. Tumore die auf eine sekundäre Hormonmanipulation nicht mehr ansprechen bezeichnet man als hormonrefraktär (HRPC).

Studien in den späten Neunzigern deuteten für Patienten mit mHRPC zunächst auf einen möglichen Therapiefortschritt mit der Kombination Mitoxantron / Prednison hin. (Winqvist 2006) Allerdings konnte letztendlich kein Vorteil in Hinblick auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim Vergleich mit Prednison nachgewiesen werden. 2004 zeigte eine Behandlung mit Docetaxel einen 20-24% Überlebensvorteil im Vergleich zu einer

Behandlung mit Mitoxantron und Prednison. Der Standard für die 1st-Line-Chemotherapie bei mHRPC ist heute in Europa eine Docetaxel-basierte Therapie.

Zielpopulation von Cabazitaxel

Gemäß zugelassener Indikation entspricht die Zielpopulation der Gruppe von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die zuvor mit einem Docetaxel-beihaltendem Therapieregime behandelt worden waren. (Sanofi Aventis 2011a)

Die Zielpopulation für Cabazitaxel und die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterscheiden sich nicht in der Anzahl der Patienten. Zwar profitieren zuerst die Patienten, die bereits nach einem Zyklus auf eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr ansprechen, aber aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs werden alle Patienten Docetaxel-refraktär und damit zeitlich etwas verzögert zu potentiellen Patienten für eine Therapie mit Cabazitaxel.

Insoweit kann Docetaxel auch nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabazitaxel in der 2nd-Line-Therapie sein.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Das Prostatakarzinom ist mit 26% die häufigste Tumorerkrankung bei Männern, und 10% aller durch Krebserkrankungen verursachten Sterbefälle gehen zu Lasten des Prostatakarzinoms. (GEKID 2010) Bei etwa der Hälfte der Patienten führen radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie nicht zum Erfolg. Ein Androgenentzug kann in eine bis zu 80%ige Wachstumshemmung des Tumors resultieren. (Chamberlain 1997) Bei anhaltender Hormontherapie sprechen Tumorzellen jedoch oft nicht mehr an. (Chang 2005) Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur Metastasierung. So weisen in den USA etwa 4% der Patienten mit Prostatakarzinomen einen metastasierenden Krankheitsverlauf auf. (ACS 2010) Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom haben eine durchschnittliche Lebenserwartung von drei Jahren. (Chamberlain 1997) Eine neuere Studie zeigte, dass 70% der Patienten mit metastasierendem Prostatakrebs an den Folgen ihrer Metastasen starben. (Lewinshtein and Porter 2010)

Im Jahr 2004 wurde Docetaxel in Kombination mit Prednison für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom zugelassen und zeigte einen Überlebensvorteil von 2,4 Monaten im Vergleich zur Behandlung mit Mitoxantron plus

Prednison. Das Gesamtüberleben konnte dadurch von 16,5 Monate auf 18,9 Monate verlängert werden. (Tannock 2004)

Unabhängig vom initialen Ansprechen auf die 1st-Line-Therapie mit Docetaxel werden fast alle Patienten mit mHRPC im Verlauf progredient. (Heidenreich 2010) Für diese Patienten, deren Erkrankung während oder nach der Behandlung mit Docetaxel in der 1st-Line-Chemotherapie fortschreitet, existiert derzeit weder eine zugelassene Standardtherapie, noch konnte eine Verbesserung des Überlebens gezeigt werden. Hinsichtlich Schmerzkontrolle konnte man positive Effekte durch die Gabe von Kortikosteroiden alleine (Tannock 1989) oder durch Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Hydrocortison erzielen. (Kantoff 1999; Moore 1994; Osoba 1999)

Eine alleinige supportive Behandlung mit einer Vielzahl nicht zugelassener Substanzen von eingeschränkter Wirksamkeit zielt hauptsächlich auf eine Krankheitspalliation ab, wie im Detail in der Leitlinienrecherche dieser Vorlagen erörtert.

Bei sämtlichen Therapieansätzen in der 2nd-Line-Therapie handelt es sich jedoch um rein palliative Maßnahmen ohne Effekt auf das Gesamtüberleben. Insgesamt ist zudem für alle Therapieoptionen die Evidenzlage schwach. (siehe Kapitel 3.1.2.)

Bisher gab es in Deutschland keine explizit zugelassene Therapieoption für Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, deren Krankheit nach einer 1st-Line-Chemotherapie fortschreitet. Für diese Patienten konnte bislang keine Therapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bewirken. Der therapeutische Bedarf für diese Patientengruppe und für Patienten, die von einer Therapie mit Docetaxel nachweislich nicht mehr profitieren, ist daher erheblich. Mit Cabazitaxel konnte für diese Patienten nun erstmals das Gesamtüberleben verbessert werden. (De Bono 2010; Moore 1994; Osoba 1999)

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung bei Männern (26% der Krebsfälle), und 10% aller Sterbefälle, verursacht durch Krebserkrankungen, gehen zu Lasten des Prostatakarzinoms. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Im Jahr 2006 erkrankten 60.120 Männer neu (Inzidenz), und die Anzahl der Sterbefälle aufgrund Prostatakarzinoms lag bei 11.577. Im Jahr 2010 lag die Inzidenz bei 64.370 Neuerkrankungen. Die 5-

Jahres-Prävalenz im Jahr 2006 lag bei 238.500 Männern, d.h., in diesem Jahr lebten 238.500 Männer mit Prostatakarzinom, deren Diagnose innerhalb der letzten 5 Jahre gestellt wurde. (GEKID 2010)

Abbildung 1: Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms

	Inzidenz 2006	Inzidenz 2010	5-Jahres-Prävalenz (2006)
Prostatakarzinom	60.120	64.370	238.500

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Prostatakarzinom gibt es keine öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten zu Patienten, deren Erkrankung im Verlauf fortschreitet. Insbesondere existieren keine verlässlichen Daten zur Anzahl der Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, weder zur Inzidenz noch zur Prävalenz. Eine diesbezügliche Recherche in sämtlichen deutschen Krebsregistern blieb ohne verwertbares Ergebnis. (IMS HEALTH 2011) Zu möglicherweise aggregierten Daten größerer gesetzlicher Krankenkassen hat das Unternehmen keinen Zugang.

Gemäß zugelassener Indikation entspricht die Zielpopulation der Gruppe von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die zuvor mit einem Docetaxel-beinhaltendem Therapieregime behandelt worden war. (EMA 2011; Sanofi Aventis 2011a) In besonderem Maße profitieren dabei Patienten, bei denen eine Therapie mit Docetaxel aufgrund von Progress unter Therapie oder kurz nach Therapieende beendet werden musste.

Da die entsprechenden Daten zur Zielpopulation für Cabazitaxel nicht vorhanden sind, müssen logische Schlussfolgerungen aus den vorhandenen Daten zum Prostatakarzinom gezogen werden. Das Risiko des klinischen Fortschreitens der Erkrankung zum metastasierten hormonrefraktärem Prostatakarzinom ist nicht einheitlich, und die mHRPC-Population ist in sich sehr heterogen. Die durchschnittliche Zeit zwischen primärer Behandlung des Prostatakarzinoms und Diagnose eines mHRPCs ist hochvariabel gemäß Erkrankungsstadium bei Diagnosestellung und Patientencharakteristika (Alter, Allgemeinzustand, Behandlung). (Chang und Kibel 2008; Moore 1994; Osoba 1999; Ryan und Beer 2007a; Sonpavde 2006)

Aus diesem Grund wurde ein prädiktives Modell entwickelt, um die Inzidenz der Population mit mHRPC zu quantifizieren, und darüber hinaus die Population zu ermitteln, deren Erkrankung nach 1st-Line-Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Die in das Modell integrierten Daten beruhen auf öffentlich zugänglichen Registern, Literatur und unternehmensinterner Marktforschung. (Coste 2010; Coste 2011)

Abbildung 2: Inzidenz und Prävalenz des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms

	Inzidenz 2010	Inzidenz 2011	5-Jahres-Prävalenz (2006)
mHRPC	12.764	13.500	Aufgrund fehlender öffentlich zugänglicher Daten kann dieser Punkt nicht beantwortet werden

Die Angaben in der Tabelle wurden dem Epidemiologischen Modell entnommen. (Coste 2010a)

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Bei einer jährlichen Zuwachsrate von 1,75% (bezogen auf die rohe Neuerkrankungsrate) entwickelt sich die Anzahl der Neuerkrankungen in den nächsten fünf Jahren (bis zum Jahr 2016) wie in der folgenden Abbildung dargestellt. Die Schätzung der jährlichen Zuwachsrate beruht auf den vom Robert Koch Institut veröffentlichten Neuerkrankungsraten bis zum Jahr 2006 und der prognostizierten Neuerkrankungsrate im Jahr 2010. (GEKID 2010)

Abbildung 3: Zukünftige Zuwachsraten der Inzidenz des Prostatakarzinoms (Coste 2010b)

Jahr	Männliche Bevölkerung	Rohe Neuerkrankungsrate pro 100.000	Neue Erkrankungsfälle
2010	40.473.496	159,0	64.370
2011	40.460.648	161,8	65.476
2012	40.442.381	164,7	66.591
2013	40.418.888	167,5	67.717
2014	40.390.326	170,5	68.854
2015	40.356.807	173,5	70.001
2016	40.318.119	176,5	71.157

Die Zuwachsrate der Inzidenz des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms bis zum Jahr 2015 ist ebenfalls dem epidemiologischen prädiktiven Modell entnommen und in der folgenden Abbildung dargestellt.

Abbildung 4: Zukünftige Zuwachsraten der Inzidenz des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms (Coste 2010a)

Jahr	Männliche Bevölkerung	Neue Erkrankungsfälle Prostatakarzinom	Neue Erkrankungsfälle metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom
2010	40.473.496	64.370	12.764
2011	40.460.648	65.476	13.500
2012	40.442.381	66.591	14.120
2013	40.418.888	67.717	14.537
2014	40.390.326	68.854	14.899
2015	40.356.807	70.001	15.226

Da öffentlich zugängliche Daten zur Entwicklung der Prävalenzen des Prostatakarzinoms und des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms nicht zur Verfügung stehen und eine diesbezügliche Recherche in sämtlichen deutschen Krebsregistern ohne Ergebnis blieb (IMS HEALTH 2011), kann keine Angabe zur Entwicklung der Prävalenz gemacht werden. Auch mit Hilfe des epidemiologischen prädiktiven Modells ist keine Aussage über zukünftige Entwicklungen der Prävalenz zu treffen, da dieses Modell auf einem Inzidenzansatz beruht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
hormonrefraktäres metastasiertes Prostatakarzinom nach Vorbehandlung mit einem Docetaxel-basierten Therapie-schemata (2nd-Line mHRPC) (Sanofi Aventis 2011a)	3.388

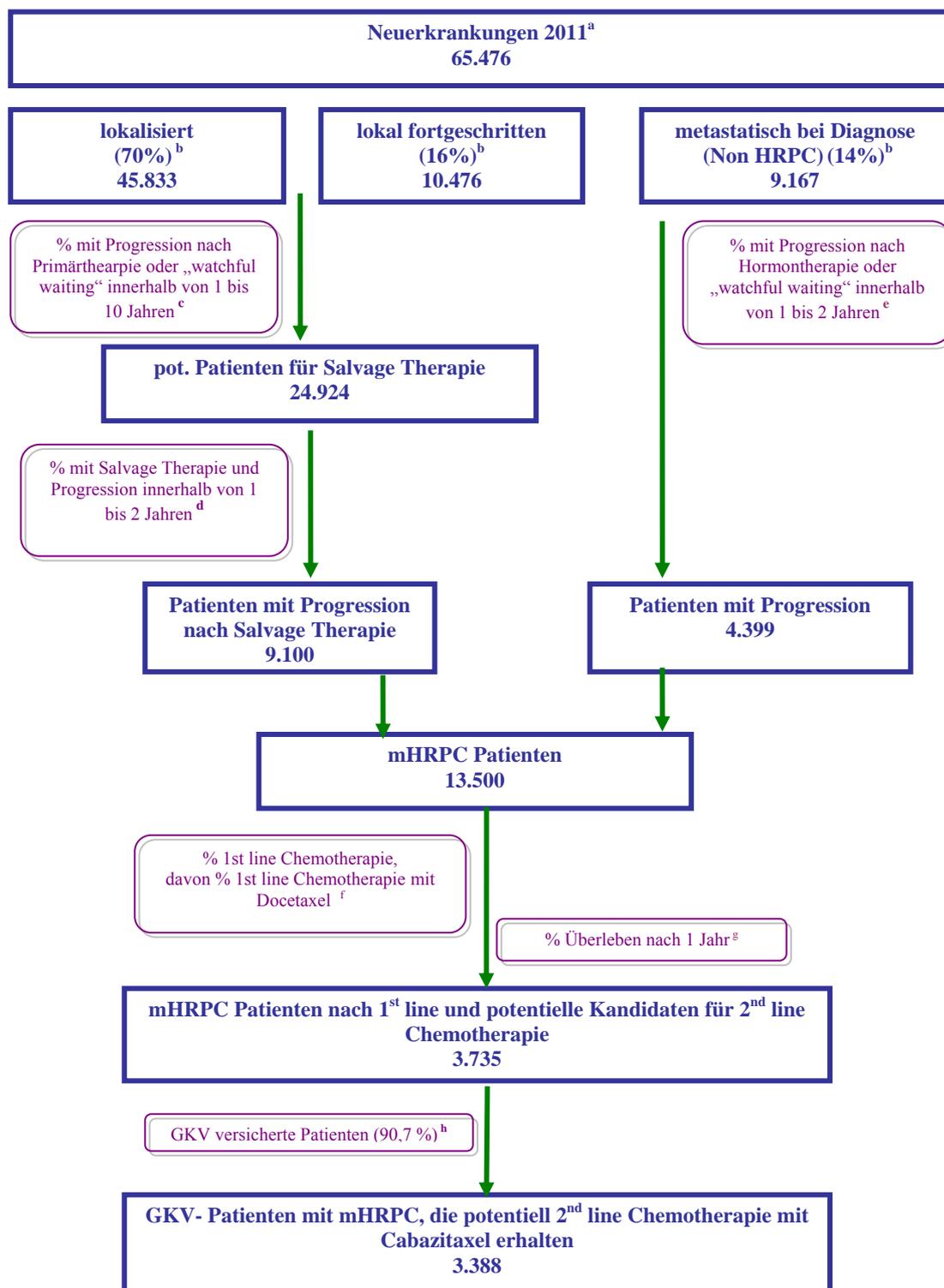
Gemäß Zulassung von Jevtana umfasst die Zielpopulation die Patienten, die bereits in einer 1st-Line-Therapie mit Docetaxel behandelt wurden und von einer weiteren Therapie mit Docetaxel nicht mehr profitieren würden, zum Beispiel aufgrund einer Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Das nachfolgende Diagramm stellt dar, wie viele Patienten von einer Therapie mit Cabazitaxel in Deutschland in der zugelassenen Indikation potentiell profitieren würden. Das Modell beruht auf einem Inzidenzansatz, das heißt, es stellt dar, wie viele Patienten sich in einem definierten Jahr neu in dem jeweiligen Erkrankungsstadium befinden. (Coste 2010; Coste 2011)

Abbildung 5: Modell Patientenfluss Prostatakarzinom (mHRPC)



Die verwendeten Daten beruhen auf den nachfolgend beschriebenen Quellen. Bei einer Vielzahl von Datenquellen werden an einigen Stellen Input-Parameter verwendet, die sich aus der Zusammenschau der verschiedenen Quellen ergeben:

a) Neuerkrankungsraten:

	Männliche Bevölkerung	Rohe Neuerkrankungsrate pro 100.000	Neue Erkrankungsfälle
2000	40.149.778	111,7	44.849
2001	40.236.859	116,4	46.846
2002	40.309.781	120,7	48.642
2003	40.368.387	127,0	51.270
2004	40.413.132	133,7	54.022
2005	40.444.929	140,7	56.903
2006	40.465.851	148,6	60.120
2007	40.478.053	151,2	61.191
2008	40.482.726	153,8	62.269
2009	40.480.932	156,5	63.355
2010	40.473.496	159,0	64.370
2011	40.460.648	161,8	65.476
2012	40.442.381	164,7	66.591
2013	40.418.888	167,5	67.717
2014	40.390.326	170,5	68.854
2015	40.356.807	173,5	70.001
2016	40.318.119	176,5	71.157

(GEKID 2010) **Rot** markierte Zahlen: berichtete Neuerkrankungszahlen für 2000, 2001, 2002 und 2006, prognostizierte Zahl für 2010

Auf Basis der vom Robert Koch Institut veröffentlichten Neuerkrankungsraten bis zum Jahr 2006 und der prognostizierten Neuerkrankungsrate im Jahr 2010 (GEKID 2010), kann man von einer jährliche Zuwachsrate von 1,75% (bezogen auf die rohe Neuerkrankungsrate) ausgehen. Etwas höhere Raten werden in einer Publikation von Ferlay et al berichtet. (Ferlay 2010) Da an dieser Stelle jedoch belastbare epidemiologische Daten aus Deutschland verfügbar sind, wurden diese verwendet.

Die Schätzung der männlichen Bevölkerungsentwicklung beruht im Modell auf den Daten des US bureau of census (demographics).

b) Stadieneinteilung bei Diagnosestellung

Im Modell wird das Prostatakarzinom bei initialer Diagnosestellung unterteilt nach den klinischen Stadien „lokalisiert“, „lokal fortgeschritten“ und „metastasiert“. Das lokalisierte Prostatakarzinom wird unterteilt in Risikogruppen (niedrig, mittel und hoch), während das lokal fortgeschrittene der Risikogruppe mit sehr hohem Risiko gleichzusetzen ist. (Coste 2010b)

Die Stadieneinteilung bei Diagnosestellung (lokalisiert, lokal fortgeschritten, metastatisch) wurde einer Vielzahl von deutschen Registern entnommen.

Bezüglich der Verteilung von Risikogruppen innerhalb der Stadien existieren eine Reihe von Kohortenstudien oder retrospektiven Studien, die an der US-amerikanischen Bevölkerung durchgeführt wurden. (Cooperberg 2007; Cooperberg 2008; Latini 2006; Ryan 2007b) Für Deutschland fand sich lediglich eine Quelle. (Heidenreich et al. 2010) Im Modell wurden für die Verteilung innerhalb des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms Daten aus dem CAPSURE-Register (Latini 2006) und der Publikation von D'Amico et al. übernommen. (D'Amico 1998)

c) Versagensrate der Primärtherapie bei lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom

Die 5-Jahres-Progressionsraten beruhen auf einer Synthese verschiedener Quellen in der Literatur. (Cooperberg 2008; Mitchell 2005; Moul 2001; Soloway and Roach, 2005) Die jährlichen inkrementellen Progressionsraten beziehen sich auf die Progressionskurven von Cooperberg et al. (Cooperberg 2008) Im Modell wurden diese verwendet, weil auch nach ausführlicher Literaturrecherche seitens der Entwickler kaum europäische Registerdaten zur Verfügung standen und die Progressionsraten nicht in ausreichend detailliertem Maße für das Modell vorhanden waren. (Coste 2010c)

d) Progression nach Salvage-Therapie

Im Modell wurde die Annahme getroffen, dass ca. 60 % der Patienten mit initial lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, deren Erkrankung nach der Primärtherapie fortschreitet, eine Form der Salvage-Therapie erhalten. Von diesen Patienten erleiden wiederum zwei Drittel einen Progress innerhalb von zwei Jahren (40% im ersten und 60% im zweiten Jahr). (Coste 2010d) Die jährlichen inkrementellen Progressionsraten basieren dabei auf einer Progressionskurve von Stephenson et al. (Stephenson and Eastham 2005) Deutsche Publikationen berichten von einer progressfreien 5-Jahres-Rate von 10% bis 46%. (Bottke 2009, Neuhof 2007)

e) Versagensrate nach Primärtherapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

Im Modell wurde die Annahme getroffen, dass alle Patienten mit Metastasen bei Diagnosestellung mit einer Hormontherapie behandelt wurden und innerhalb von 2 Jahren zum Stadium hormonrefraktäres Prostatakarzinom fortschreiten. (Coste 2010e) Diese Progressionsrate wird auf die Patienten übertragen, die nach Angaben des European und US Survival Reports noch leben (mit Ablauf von 3 Jahren ca 50%). (NCDB 2008) Diese

Überlebensdaten stimmen weitgehend überein mit Daten des Tumorregisters München, denen zufolge im Jahr 1 nach Diagnosestellung noch 82,9% der Patienten leben, im Jahr 2 60,4% und im Jahr 3 lediglich 43,8%. (TRM 2007)

f) Anzahl der mHRPC-Patienten mit 1st-Line-Chemotherapie

Nach Marktforschungsstudien, die von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Auftrag gegeben wurde, erhalten 56% der Patienten mit diagnostiziertem mHRPC eine 1st-Line-Chemotherapie. (Maritz 2011) Diese Einschätzung beruht auf der Aussage von befragten Urologen. Man kann davon ausgehen, dass der Überblick über die Behandlungssituation für die mHRPC-Patienten durch die Urologen repräsentativer ist als durch die Onkologen, die in der Regel ein bereits vorselektiertes Patientengut sehen. Üblicherweise werden Patienten mit Prostatakarzinom bzw. mHRPC zunächst durch die Urologen behandelt und erst später an die Onkologen überwiesen. Gesehen auf die Gesamtheit ihrer Patienten behandeln die Onkologen somit einen größeren Anteil der Patienten chemotherapeutisch, während die Urologen ein umfassenderes Bild der Gesamtheit der Patienten mit Prostatakarzinom und mHRPC haben.

Ca. 95% der Patienten mit 1st-Line-Therapie beim mHRPC werden standard- und leitliniengemäß mit Docetaxel behandelt. (Maritz 2010; Maritz 2011)

g) Überlebensrate nach Ablauf eines Jahres

Nach einer Metaanalyse von Fizazi et al., in der das Überleben von Patienten, die eine Chemotherapie mit Docetaxel alleine oder in Kombination mit anderen Zytostatika oder Hormonen erhalten haben, verglichen wurde, sind von den Patienten mit mHRPC nach Ablauf eines Jahres noch 55% am Leben. (Fizazi. 2007) Diese Population entspricht damit annähernd der Anzahl der Patienten, die potentiell für eine 2nd-Line-Chemotherapie in Frage kommt. (Coste 2010a)

h) Anteil der GKV-Versicherten

Im Jahr 2010 waren 8,86 Millionen Menschen im Rahmen einer Krankenvollversicherung bei einer privaten Krankenkasse versichert. (PKV 2011) Bei einer Bevölkerungszahl von rund 82 Millionen Menschen entspricht dies einem Prozentsatz von 9,3 Prozent (Bevölkerung: 81 802 300 im Jahr 2009; Statistisches Bundesamt 2011).

Fazit:

Bei der Population der mHRPC-Patienten, die für eine 2nd-line-Therapie mit Cabazitaxel in Frage kommen, handelt es sich um eine überschaubare Population mit ca. 3.388 Patienten im Jahr 2011. Dies entspricht jedoch der maximalen Anzahl potentieller Patienten im Jahr 2011. Nicht berücksichtigt ist dabei, dass nicht alle Patienten aufgrund ihres Allgemeinzustandes und anderer Begleitumstände für die Therapie in Frage kommen. Auch der persönlichen Entscheidung des Patienten, bewusst auf eine weitere Chemotherapie zu verzichten, wird in diesem Modell nicht Rechnung getragen.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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
Hormonrefraktäres metastasiertes Prostatakarzinom nach Vorbehandlung mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema (2nd-Line mHRPC) (Sanofi Aventis 2011a)	Patienten mit mHRPC in der 2nd-Line-Therapie nach mindestens 3 Zyklen vorangegangener Docetaxel-Therapie (Ausschluss der Patienten <225 mg Docetaxel) und Progress unter Therapie	erheblich	3.388

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

In der TROPIC Studie konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Überlebensvorteil von 2,4 Monaten durch die Behandlung mit Cabazitaxel gegenüber Mitoxantron bei Patienten mit mHRPC und einer Vorbehandlung mit einem Docetaxel-basierten Chemotherapieschema erreicht wird. (De Bono 2010) Dies gilt für die Gesamtpopulation der Patienten, die in der TROPIC-Studie eingeschlossen waren.

Durch ein Amendment der TROPIC Studie wurden Patienten, die <225mg/m² Docetaxel erhalten hatten (entspricht weniger als 3 Zyklen Docetaxel), nicht mehr eingeschlossen. Das Amendment war durch eine Novellierung der Leitlinien notwendig geworden, die klarstellte, dass erst nach mindestens 3 Zyklen Docetaxel eine Docetaxel-Resistenz sicher festgestellt werden kann. Aus diesem Grund wird die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen sicher besteht, auf die Patienten eingeschränkt, die vor einer 2nd-Line-Therapie mit Cabazitaxel mindestens drei Zyklen Docetaxel erhalten haben. Ausgeschlossen werden somit Patienten, die im Vorfeld weniger als 225mg/m² Docetaxel erhalten haben.

Der zweckmäßige Einsatz von Cabazitaxel erfolgt bei Patienten, die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis von Docetaxel nicht mehr profitieren

(Nutzen-Risiko-Verhältnis von Docetaxel ist nicht mehr positiv). Aufgrund des sogenannten Flare Phanomens trifft dies für Patienten zu, die mind. 225mg/m² Docetaxel erhalten haben. Da die Refraktärität bei docetaxelbehandelten Patienten auch bei längerer Docetaxeltherapie nicht scharf definiert ist (Latenz zwischen letztem Therapiezyklus und Progress), wurde für die frühe Nutzenbewertung eine sehr konservative Annahme gewählt. Daher werden nur die Patienten als refraktär bezeichnet, die innerhalb eines Therapiezyklus von 21 Tagen einen Tumorprogress hatten. In der Praxis sollte diese Entscheidung jedoch Patienten-individuell getroffen werden und zwar nach Erfolg und Dauer der Vortherapie, zeitlicher Abstand zur Vortherapie, Dynamik der Erkrankung, Verträglichkeit und Allgemeinzustand des Patienten.

Diese Docetaxel-refraktären Patienten repräsentieren somit auch die Patienten, für die Cabazitaxel einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen leistet, weil für sie keine andere lebensverlängernde Therapie außer Cabazitaxel zur Verfügung steht. Dies ist der Grund, weshalb bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Mitoxantron vom Ergebnis der G-BA Beratung vom 09.06.2011 abgewichen wird.

Letztlich entwickelt jedoch der ganz überwiegende Anteil der Patienten, die eine 1st-Line-Chemotherapie auf Basis von Docetaxel erhalten haben, unabhängig vom initialen Ansprechen im Verlauf einen Progress und benötigt potentiell eine andere weiterführende Therapie. (Mottet 2010) Die Zielpopulation für Cabazitaxel gemäß Zulassung und die Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen unterscheiden sich also in der Anzahl der Patienten nicht, da aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs fast alle Patienten Docetaxel-refraktär werden und damit höchsten zeitlich etwas verzögert zu potentiellen Patienten für eine Therapie mit Cabazitaxel werden. Ebenso verhält es sich mit den Patienten, die in der TROPIC-Studie weniger als 225mg Docetaxel pro Quadratmeter Körperoberfläche erhalten haben.

Es besteht die Möglichkeit, dass sich die Anzahl der Patienten in der Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ggf. doch gegenüber der Zielpopulation verringert, da aufgrund der zeitlich protrahierten Cabazitaxel-Therapie Patienten an ihrer Krankheit oder durch andere Ursachen versterben, bevor sie eine Therapie mit Cabazitaxel erhalten haben. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt und bei erst kurzer Verdauungsdauer kann diese Frage nicht beantwortet werden.

Zusammengefasst beträgt die jährliche Zielpopulation von Cabazitaxel etwa ein Sechzehntel der jährlichen Inzidenz der Gesamtpopulation des Prostatakarzinoms und circa ein Viertel des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms.

Fazit:

Es profitieren die Patienten, die für eine erneute Therapie mit Docetaxel im Sinne einer protrahierten 1st-Line-Chemotherapie nicht mehr in Frage kommen, beispielsweise aufgrund von Therapierefraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel. Für diese Patienten stehen bislang nur palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Die Patientenpopulation, für die kein Zweifel an einer Therapierefraktärität gegenüber Docetaxel besteht, sind die

Patienten, die unter Therapie mit Docetaxel einen Progress erleiden, das heißt, bei denen der Progress bis zu 20 Tage nach letzter Docetaxel-Gabe (bei 21-tägiger Zyklusdauer) diagnostiziert wurde

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Informationsbeschaffung für das epidemiologische Modell erfolgte über eine Recherche nationaler Krebsstatistiken und über einen Review von aktuellen Leitlinien, Staging Systemen und Publikationen in Zeitschriften mit Peer Review Verfahren. Die folgende Liste stellt die medizinischen Vereinigungen und die nationalen Tumorstatistiken dar, die überprüft wurden. Die Artikel, die verwendet wurden, werden innerhalb des Literaturanhangs aufgelistet.

- AIRTUM Associazione Italiana Registri Tumori: www.registro.tumori.it
- ASCO (American Society of Clinical Oncology): <http://www.asco.org>
- ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology): <http://www.astro.org>
- BUG / BAUS (British Uro-oncology Group / British Association of Urological Surgeons): <http://www.baus.org.uk>
- Cancer Research UK: www.cancerresearchuk.org/statistics
- EAU (European Urological Association): <http://www.uroweb.org/>
- ESMO (European Society of Medical Oncology): <http://www.esmo.org>
- Institut National de Veille Sanitaire, Institut National du Cancer : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/>
- Instituto de Salud Carlos III: <http://cne.isciii.es>
- IARC (International Agency for Research on Cancer): www.dep.iarc.fr
- Krebsregister Schleswig-Holstein: www.krebsregister-sh.de
- RKI (Robert Koch Institut): www.rki.de
- Scottish Health Statistics: www.isdscotland.org
- Thames Cancer Registry: www.tcr.org.uk

- Tumorregister München: <http://www.tumorregister-muenchen.de>
- Tumorzentrum Land Brandenburg: www.tumorzentrum-brandenburg.de
- U.S. Census Bureau – International Data Base (IDB):
<http://www.census.gov/ipc/www.idbnew.html>

Relevante Artikel wurden in folgenden Zeitschriften identifiziert:

- British Journal of Urology
- Cancer
- European Urology
- The Journal of Clinical Oncology
- The Journal of Urology
- The Lancet Oncology
- The New England Journal of Medicine
- The World Journal of Urology
- Prostate Cancer and Prostatic diseases
- Urologic Oncology
- Urology

Im September und November 2010 wurde eine EMBASE Suche durchgeführt, die auf die Jahre 2006 bis 2010 limitiert war und beschränkt auf Autoren in den betreffenden interessierenden Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, United Kingdom). Es wurden Kombinationen der folgenden Suchbegriffe verwendet:

[prostate cancer]

[incidence]

[mortality]

[biochem* recurrence]

[disease free progression]

[presentation at diagnosis]

[stag* at diagnosis]

[metastatic at diagnosis]

[Amico]

[risk groups] OR [progn* factor]

[low OR intermediate OR high]

[locally advanced OR clinically localized]

[salvage therapy]

[retrospective study OR serie]

Zusätzlich wurde eine systematische Recherche der deutschen Krebsregister durchgeführt.
(IMS HEALTH 2011)

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).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. ACS 2010. Cancer Facts & Figures. American Cancer Society
2. Amling, C.L., Bergstralh, E.J., Blute, M.L., Slezak, J.M., & Zincke, H. 2001. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*, 165, (4) 1146-1151 available from: PM:11257657
3. Bottke, D., de Reijke, T.M., Bartkowiak, D., & Wiegel, T. 2009. Salvage radiotherapy in patients with persisting/rising PSA after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur.J Cancer*, 45 Suppl 1, 148-157 available from: PM:19775613
4. Bubendorf, L., Schopfer, A., Wagner, U., Sauter, G., Moch, H., Willi, N., Gasser, T.C., & Mihatsch, M.J. 2000. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum.Pathol.* , 31, (5) 578-583 available from: PM:10836297
5. Chamberlain, J., Melia, J., Moss, S., & Brown, J. 1997. The diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales. *Health Technol.Assess.*, 1, (3) i-53 available from: PM:9414542
6. Chang, S.S., Benson, M.C., Campbell, S.C., Crook, J., Dreicer, R., Evans, C.P., Hall, M.C., Higano, C., Kelly, W.K., Sartor, O., & Smith, J.A., Jr. 2005. Society of Urologic Oncology position statement: redefining the management of hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer*, 103, (1) 11-21 available from: PM:15558815
7. Chang, S.S. & Kibel, A.S. 2008. The role of systemic cytotoxic therapy for prostate cancer. *BJU.Int.*, 103, (1) 8-17 available from: PM:19040524
8. Cooperberg, M.R., Broering, J.M., Kantoff, P.W., & Carroll, P.R. 2007. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol*, 178, (3 Pt 2) S14-S19 available from: PM:17644125
9. Cooperberg, M.R., Cowan, J., Broering, J.M., & Carroll, P.R. 2008. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. *World J Urol*, 26, (3) 211-218 available from: PM:18369637
10. Coste, F. 2010a. Incident number of HRPC patients eligible to first-line CT per year - Screenshot . Sanofi Aventis
11. Coste, F. 2010b. Number of Incident cases HRPC – Screenshot. Sanofi Aventis

12. Coste, F. 2010c. Number of Incident cases for different risk groups – Screenshot. Sanofi Aventis
13. Coste, F. 2010d. Patients with local/locally advanced stage at diagnosis – Screenshot. Sanofi Aventis
14. Coste, F. 2010e. Group with mets at diagnosis – Screenshot. Sanofi Aventis
15. Coste, F. 2010. Incidence of metastatic hormone-refractory prostate cancer population eligible to second-line treatment in the 5 top European countries (Germany, France, Spain, Italy and the UK), forecasts 2010-2020. Epidemiology Full Report. Sanofi Aventis
16. Coste, F. 2011. Incidence of metastatic hormone-refractory prostate cancer population eligible to second-line treatment in the 5 top European countries (Germany, France, Spain, Italy and the UK), forecasts 2010-2020. Epidemiology Full Report, Addendum #1. Sanofi Aventis
17. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Kaplan, I., Beard, C.J., & Wein, A. 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280, (11) 969-974 available from: PM:9749478
18. De Bono, J.S., Oudard, S., Ozguroglu, M., Hansen, S., Machiels, J.P., Kocak, I., Gravis, G., Bodrogi, I., Mackenzie, M.J., Shen, L., Roessner, M., Gupta, S., & Sartor, A.O. 2010. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 376, (9747) 1147-1154 available from: PM:20888992
19. Edge, S.B. & et al 2009. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, New York
20. Ellison, L.F., Stokes, J., Gibbons, L., Lindsay, J., Levy, I., & Morrison, H. 1998. Monograph series on aging-related diseases: X. Prostate cancer. *Chronic.Dis.Can*, 19, (1) 1-18 available from: PM:9550730
21. EMA 2011. Assessment Report For Jevtana (cabazitaxel). Procedure No.: EMEA/H/C/002018
22. Ferlay, J., Parkin, D.M., & Steliarova-Foucher, E. 2010. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur.J Cancer*, 46, (4) 765-781 available from: PM:20116997
23. Fizazi, K., Le, M.A., Hudes, G., Berry, W.R., Kelly, W.K., Eymard, J.C., Logothetis, C.J., Pignon, J.P., & Michiels, S. 2007. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.*, 8, (11) 994-1000 available from: PM:17942366

24. Garmey, E.G., Sartor, O., Halabi, S., & Vogelzang, N.J. 2008. Second-line chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. *Clin Adv.Hematol.Oncol*, 6, (2) 118-132 available from: PM:18347563
25. GEKID 2010. Krebs in Deutschland 2005/ 2006, 7. Auflage. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID).
26. Gleason, D.F. & Mellinger, G.T. 1974. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*, 111, (1) 58-64 available from: PM:4813554
27. Gleason, D.F.E. 1977. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. Lea & Febiger, Philadelphia
28. Gretzer, M.B., Trock, B.J., Han, M., & Walsh, P.C. 2002. A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria. *J Urol*, 168, (4 Pt 1) 1419-1422 available from: PM:12352408
29. Halabi, S., Vogelzang, N.J., Kornblith, A.B., Ou, S.S., Kantoff, P.W., Dawson, N.A., & Small, E.J. 2008. Pain predicts overall survival in men with metastatic castration-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.*, 26, (15) 2544-2549 available from: PM:18487572
30. Heidenreich, A., Bolla, M., Joniau, S., Mason, M., Matveev, V., Mottet, N., Schmid, H.P., Van der Kwast, T., Wiegel, T., & Zattoni, F. 2010. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology (EAU)*, 59, (1) 61-71
31. Hoyle, M. & et al. 2008. Prostate Cancer. Decisions Resources Inc.
32. IMS HEALTH 2011. Krebsregister in Deutschland - Epidemiologische Daten für das Prostatakarzinom und Mammakarzinom. Referenznummer: 450206
33. Kantoff, P.W., Halabi, S., Conaway, M., Picus, J., Kirshner, J., Hars, V., Trump, D., Winer, E.P., & Vogelzang, N.J. 1999. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol.*, 17, (8) 2506-2513 available from: PM:10561316
34. Kish, J.A., Bukkapatnam, R., & Palazzo, F. 2001. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Control*, 8, (6) 487-495 available from: PM:11807418
35. Lage, M.J., Barber, B.L., Harrison, D.J., & Jun, S. 2008. The cost of treating skeletal-related events in patients with prostate cancer. *Am J Manag.Care*, 14, (5) 317-322 available from: PM:18471035
36. Latini, D.M., Elkin, E.P., Cooperberg, M.R., Sadetsky, N., Duchane, J., & Carroll, P.R. 2006. Differences in clinical characteristics and disease-free survival for Latino, African American, and non-Latino white men with localized prostate cancer: data from CaPSURE. *Cancer*, 106, (4) 789-795 available from: PM:16400651

37. Lewinshtein, D.J. & Porter, C.R. 2010. Deaths due to competing risks in patients with metastatic prostate cancer. ASCO Genitourinary Cancers Symposium. Abstr.26.
38. Maritz 2011. Jevtana Statusanalyse Baseline Januar 2011. Sanofi Aventis
39. Maritz 2010. Marktpotential Jevtana August 2010. Sanofi Aventis
40. Mitchell, J.A., Cooperberg, M.R., Elkin, E.P., Lubeck, D.P., Mehta, S.S., Kane, C.J., & Carroll, P.R. 2005. Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *J Urol*, 173, (4) 1126-1131 available from: PM:15758720
41. Mohler, J., Bahnson, R.R., Boston, B., Busby, J.E., D'Amico, A., Eastham, J.A., Enke, C.A., George, D., Horwitz, E.M., Huben, R.P., Kantoff, P., Kawachi, M., Kuettel, M., Lange, P.H., MacVicar, G., Plimack, E.R., Pow-Sang, J.M., Roach, M., III, Rohren, E., Roth, B.J., Shrieve, D.C., Smith, M.R., Srinivas, S., Twardowski, P., & Walsh, P.C. 2011. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl. Compr. Canc. Netw.*, 8, (2) 162-200 available from: PM:20141676
42. Moore, M.J., Osoba, D., Murphy, K., Tannock, I.F., Armitage, A., Findlay, B., Coppin, C., Neville, A., Venner, P., & Wilson, J. 1994. Use of palliative end points to evaluate the effects of mitoxantrone and low-dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.*, 12, (4) 689-694 available from: PM:7512127
43. Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., Mason, M., Matveev, V., Schmid, H.P., Van der Kwast, T., Wiegel, T., Zattoni, F., & Heidenreich, A. 2010. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology*
44. Moul, J.W., Connelly, R.R., Lubeck, D.P., Bauer, J.J., Sun, L., Flanders, S.C., Grossfeld, G.D., & Carroll, P.R. 2001. Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy with the Center for Prostate Disease Research and Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor databases. *J Urol*, 166, (4) 1322-1327 available from: PM:11547066
45. NCDB 2008. Five Year Survival Rates for Prostate Cancer Cases Diag. in 1998 and 1999. American College of Surgeons
46. Neuhof, D., Hentschel, T., Bischof, M., Sroka-Perez, G., Hohenfellner, M., & Debus, J. 2007. Long-term results and predictive factors of three-dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy. *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 67, (5) 1411-1417 available from: PM:17275204
47. Osoba, D., Tannock, I.F., Ernst, D.S., & Neville, A.J. 1999. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol.*, 17, (6) 1654-1663 available from: PM:10561201
48. Petrylak, D.P., Tangen, C.M., Hussain, M.H., Lara, P.N., Jr., Jones, J.A., Taplin, M.E., Burch, P.A., Berry, D., Moinpour, C., Kohli, M., Benson, M.C., Small, E.J., Raghavan, D., et al. 2004. Docetaxel plus estramustine compared with mitoxantrone plus estramustine in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma: a phase 3 randomized controlled trial. *J Clin Oncol.*, 22, (12) 2315-2324 available from: PM:15252000

- D., & Crawford, E.D. 2004. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N.Engl.J Med*, 351, (15) 1513-1520 available from: PM:15470214
49. PKV 2011. Versicherte mit Krankenvollversicherung. Stand 1.6.2011
50. Ryan, C.J. & Beer, T.M. 2007a. Prostate specific antigen only androgen independent prostate cancer: natural history, challenges in management and clinical trial design. *J Urol*, 178, (3 Pt 2) S25-S29 available from: PM:17644122
51. Ryan, C.J., Elkin, E.P., Cowan, J., & Carroll, P.R. 2007b. Initial treatment patterns and outcome of contemporary prostate cancer patients with bone metastases at initial presentation: data from CaPSURE. *Cancer*, 110, (1) 81-86 available from: PM:17516446
52. Sanofi Aventis 2011. Fachinformation Jevtana. Stand: Februar 2011
53. Soloway, M. & Roach, M., III 2005. Prostate cancer progression after therapy of primary curative intent: a review of data from prostate-specific antigen era. *Cancer*, 104, (11) 2310-2322 available from: PM:16222694
54. Sonpavde, G., Hutson, T.E., & Berry, W.R. 2006. Hormone refractory prostate cancer: Management and advances. *Cancer Treat.Rev.*, 32, (2) 90-100 available from: PM:16458434
55. Statistisches Bundesamt 2011. Bevölkerungsstand. Daten für 2006 bis 2009
56. Stephenson, A.J. & Eastham, J.A. 2005. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol.*, 23, (32) 8198-8203 available from: PM:16278473
57. Stephenson, A.J., Kattan, M.W., Eastham, J.A., Dotan, Z.A., Bianco, F.J., Jr., Lilja, H., & Scardino, P.T. 2006. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.*, 24, (24) 3973-3978 available from: PM:16921049
58. Tannock, I.F., Gospodarowicz, M., Meakin, W., Panzarella, T., Stewart, L., & Rider, W. 1989. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol*, 7, (5) 590-597 available from: PM:2709088
59. Tannock, I.F., de, W.R., Berry, W.R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K.N., Oudard, S., Theodore, C., James, N.D., Turesson, I., Rosenthal, M.A., & Eisenberger, M.A. 2004. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 351, (15) 1502-1512 available from: PM:15470213
60. Theodorescu, D. & Krupski, T. 2009. Prostate cancer: biology, diagnosis, pathology, staging, and natural history. <http://emedicine.medscape.com/article/458011-media>, Medscape

61. Therasse, P., Arbuck, S.G., Eisenhauer, E.A., Wanders, J., Kaplan, R.S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van, G.M., van Oosterom, A.T., Christian, M.C., & Gwyther, S.G. 2000. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl.Cancer Inst., 92, (3) 205-216 available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/92/3/205.full.pdf+html>
62. Thompson, I., Thrasher, J.B., Aus, G., Burnett, A.L., Canby-Hagino, E.D., Cookson, M.S., D'Amico, A.V., Dmochowski, R.R., Eton, D.T., Forman, J.D., Goldenberg, S.L., Hernandez, J., Higano, C.S., Kraus, S.R., Moul, J.W., & Tangen, C.M. 2007. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol, 177, (6) 2106-2131 available from: PM:17509297
63. TRM 2011. Tumorregister München. www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C61_G.pdf
64. Winqvist, E., Waldron, T., Berry, S., Ernst, D.S., Hotte, S., & Lukka, H. 2006. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. BMC Cancer, 6, 112 available from: PM:16670021
65. Zhou, P., Chen, M.H., McLeod, D., Carroll, P.R., Moul, J.W., & D'Amico, A.V. 2005. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Clin Oncol., 23, (28) 6992-6998 available from: PM:16192586

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 0). 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	In Zyklen	6 Zyklen (de Bono et al. 2010)	Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus; Fachinformation Jevtana [®] (Sanofi Aventis 2011)
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	In Zyklen	4 Zyklen (de Bono et al. 2010)	Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus Fachinformation Onkotrone [®] , (Baxter Oncology 2010)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Therapien werden im Folgenden sowohl gemäß den Vorgaben für die Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen für nicht patentgeschützte Wirkstoffe (Anlage 3, Teil 2 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die sogenannte Hilfstaxe), als auch auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung dargestellt. Dieses Thema war im Vorfeld Gegenstand einer Beratung durch den G-BA nach § 8 AM-NutzenV. (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011a) Dabei wurde vom G-BA eine Berechnung gemäß Hilfstaxe abgelehnt und stattdessen die Berechnung nach Arzneimittelpreisverordnung gefordert. Da die Berechnung gemäß Hilfstaxe den tatsächlich der GKV entstehenden Kosten eher entspricht als die Berechnung gemäß Arzneimittelpreisverordnung, werden beide Berechnungen durchgeführt.

Die Angaben in Tabelle 3-9 zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer basieren auf den Fachinformationen von Cabazitaxel (Sanofi Aventis 2011) und Mitoxantron (Baxter Oncology 2010), sofern nichts anderes bestimmt ist. Für die Darstellung gemäß Hilfstaxe ergibt sich für die zweckmäßige Vergleichstherapie Onkotrone[®] 30mg durch Ermittlung des zweitgünstigsten Präparates entsprechend der Vorgaben der Hilfstaxe. Gemäß den Vorgaben der Hilfstaxe werden Importarzneimittel und außer Vertrieb gesetzte Arzneimittel hierbei nicht berücksichtigt. (Lauer-Fischer 2011) Die Berechnung der erforderlichen Dosis wird in Kapitel 3.3.2 näher beschrieben. Für die Darstellung gemäß Arzneimittelpreisverordnung wurde das Präparat mit der kleinstmöglichen, kostengünstigsten Packung pro Zyklus gewählt.

In diesem Fall handelt es sich um Onkotrone[®] 25mg, da hierbei der geringste Verwurf anfällt. (Lauer-Fischer 2011)

Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr basiert auf der Annahme, dass keine der beiden Therapien kontinuierlich über ein Jahr hinweg gegeben wird. Gemäß den Fachinformationen zu den betrachteten Arzneimitteln erfolgt eine Therapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Eintreten von untolerierbaren Nebenwirkungen. Als Maß für die Behandlungsdauer wurde daher die Behandlungsdauer aus der Zulassungsstudie zu Cabazitaxel herangezogen. Die Behandlung mit Cabazitaxel erfolgte dabei im Median über 6 Zyklen, für Mitoxantron wurde eine mediane Behandlungsdauer von 4 Zyklen berichtet. Der Unterschied der medianen Behandlungsdauer beider Therapien ist dabei der besseren Wirksamkeit und dem daraus folgenden späteren Fortschreiten der Krankheit bei Behandlung mit der zu bewertenden Therapie gegenüber der Vergleichstherapie geschuldet. (De Bono 2010)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	6
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	4

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurde wie folgt berechnet:

- Cabazitaxel:

Verabreichung am ersten Tag eines Zyklus. Bei sechs Zyklen (De Bono et al. 2010) entspricht dies sechs Behandlungstagen.

- Mitoxantron:

Verabreichung am ersten Tag eines Zyklus. Bei vier Zyklen (De Bono et al. 2010) entspricht dies vier Behandlungstagen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	297,26mg
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	95,12mg

Die Darstellung erfolgte auf Basis der ‚Hilfstaxe‘.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	360mg
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	100mg

Die Darstellung erfolgte auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Cabazitaxel und Mitoxantron werden in einer spezifischen Dosierung, die sich auf die Körperoberfläche des Patienten bezieht, verabreicht. Die gewählte Dosierung entspricht dabei der Standardtherapie und berücksichtigt keine patientenindividuellen Dosisanpassungen, die durch Nebenwirkungen erforderlich werden können. (Baxter Oncology 2010; Sanofi Aventis 2011)

Daten zu Körpergröße und Körpergewicht der Patienten wurden der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen. (GBE Bund 2010) Das mittlere Erkrankungsalter für Prostatakrebs liegt bei 69 Jahren. (GEKID 2010) Für Körpergewicht und Körpergröße wurden die Daten der Altersgruppe zwischen 70 und 75 Jahren herangezogen, da der Patient erst zu einem späteren Zeitpunkt, nach Ausschöpfen anderer Behandlungsmöglichkeiten, mit einer zytostatischen Therapie mit Cabazitaxel behandelt wird. Die durchschnittliche Körpergröße in dieser Altersgruppe liegt bei 174 cm, während das durchschnittliche Körpergewicht 83,3 kg beträgt. (GBE Bund 2010) Die Berechnung der Körperoberfläche (body surface area, BSA) erfolgt mittels der Formel nach Du Bois. (Du Bois 1916)

$$BSA(m^2) = 0,007184 \times \text{Körpergewicht}(kg)^{0,425} \times \text{Körpergröße}(cm)^{0,725}$$

Dabei ergibt sich für Männer zwischen 70 und 75 Jahren eine mittlere Körperoberfläche von 1,981703 m².

Darstellung gemäß ‚Hilfstaxe‘:

Die in Tabelle 3-11 aufgeführten Jahreswerte beziehen sich auf diesen Referenzwert für die Körperoberfläche.

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient wurde wie folgt berechnet:

- Cabazitaxel:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 25 mg/m² Körperoberfläche

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag:

$$25 \frac{mg}{m^2} \cdot 1,981703 m^2 = 49,54 mg$$

Durchschnittsverbrauch pro 1 Jahr:

$$49,54\text{mg} \cdot 6 \text{ Behandlungstage} = 297,26\text{mg}$$

- Mitoxantron:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 12 mg/m² Körperoberfläche

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag:

$$12 \frac{\text{mg}}{\text{m}^2} \cdot 1,981703\text{m}^2 = 23,78\text{mg}$$

Durchschnittsverbrauch pro 1 Jahr:

$$23,78\text{mg} \cdot 4 \text{ Behandlungstage} = 95,12\text{mg}$$

Darstellung gemäß Arzneimittelpreisverordnung

Die in Tabelle 3-12 aufgeführten Jahreswerte beziehen sich ebenfalls auf eine Körperoberfläche von 1,981703 m², wobei dann die therapieoptimierte Packung mit möglichst geringem Verwurf zur weiteren Berechnung herangezogen wird.

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient wurde wie folgt berechnet:

- Cabazitaxel:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 25 mg/m² Körperoberfläche

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag:

$$25 \frac{\text{mg}}{\text{m}^2} \cdot 1,981703\text{m}^2 = 49,54\text{mg}$$

Therapieoptimierte Packung: 60 mg

Durchschnittsverbrauch pro 1 Jahr:

$$60\text{mg} \cdot 6 \text{ Behandlungstage} = 360\text{mg}$$

- Mitoxantron:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 12 mg/m² Körperoberfläche

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag:

$$12 \frac{\text{mg}}{\text{m}^2} \cdot 1,981703\text{m}^2 = 23,78\text{mg}$$

Therapieoptimierte Packung: 25 mg

Durchschnittsverbrauch pro 1 Jahr:

$$25\text{mg} \cdot 4 \text{ Behandlungstage} = 100\text{mg}$$

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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.

Die Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung werden im Folgenden sowohl gemäß den Vorgaben für die Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen für nicht patentgeschützte Wirkstoffe (GKV 2009a), die sogenannte Hilfstaxe, als auch auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung dargestellt.

GKV-relevante Arzneimittelpreise werde im Folgenden gemäß Arzneimittelpreisverordnung und SGB V wie folgt berechnet:

$$\text{GKV-relevanter Arzneimittelpreis} = \text{AVP} - \text{Apothekenrabatt} - \text{gesetzliche Herstellerabschläge}$$

Der Apothekenrabatt nach §130 SGB V, Abs. 1 beträgt 2,05 €. Die von den Herstellern zu gewährenden Rabatte werden jeweils bestimmt nach §130a SGB V, Abs. 1, §130a SGB V, Abs. 1a und §130a SGB V, Abs. 3b und §130a SGB V, Abs. 3a.

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

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
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	4.491,08 € (33,01 ml Injektionsflüssigkeit 1,5mg/ml)	3.880,52 € (33,01ml Injektionsflüssigkeit 1,5mg/ml)
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	328,32 € (11,89 ml Injektionsflüssigkeit 2mg/ml)	325,31 € (11,89ml Injektionsflüssigkeit 2mg/ml)

Die Darstellung erfolgte auf Basis der ‚Hilfstaxe‘.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	5.439,05 € (40ml Injektionsflüssigkeit 1,5mg/ml)	4.733,80 € (40ml Injektions- flüssigkeit 1,5mg/ml)
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter)	354,41 € (12,5 ml Injektionsflüssigkeit 2mg/ml)	309,56 € (12,5 ml Injektions- flüssigkeit 2mg/ml)

Die Darstellung erfolgte auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zur Darstellung der Kosten der zu bewertenden Arzneimitteltherapie mit Cabazitaxel wurden ausgehend vom Herstellerabgabepreis (HAP), der Apothekeneinkaufspreis (AEP) Apothekenabgabepreis (AVP) und der GKV-relevante Preis entsprechend der Dosierung und den derzeit gültigen Gesetzen und Bestimmungen berechnet. (SGB 2011; GKV 2009a; GKV 2009b; KBV 2011)

Ebenso wurde mit der Vergleichstherapie verfahren.

Die zugrunde gelegten Listenpreise wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen. (Lauer Fischer 2011)

Darstellung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises für Cabazitaxel gemäß Hilfstaxe (zu Tabelle 3-13):

Ausgehend vom AEP je mg wurde der AEP je Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag berechnet. Darauf wurde die Umsatzsteuer in Höhe von 19% addiert. Anschließend wurden die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte nach §130a SGB V, Abs. 1 und §130a SGB V, Abs. 1a abgezogen. Für die zu bewertende Therapie mit Cabazitaxel beträgt dieser 16% des HAP ohne Mehrwertsteuer. Dabei wurde lediglich der anteilige HAP entsprechend des tatsächlichen Verbrauchs (49,54mg/60mg) berücksichtigt.

Zusätzlich zu diesen Kosten für das Zubereitungsarzneimittel inkl. Umsatzsteuer ist die Abrechnung des Apothekers bei der Zubereitung zu berücksichtigen. Dabei sind neben dem Zuschlag für die Zubereitung in Höhe von 69,00 € die Ausgaben für Trägerlösung, Leerbeutel

und Primärpackmittel sowie der Aufschlag für Leerbeutel und Primärpackmittel von 15% abrechenbar. Als Trägerlösung wurden für Cabazitaxel 250ml einer 0,9-prozentigen Natriumchloridlösung angesetzt, für Mitoxantron 100ml der gleichen Lösung. Als Kosten für Leerbeutel und Primärpackmittel wurde für Cabazitaxel Infusionsbesteck (Taxol Set F Colleag Pum ST, Hersteller Baxter) berücksichtigt. Leerbeutel und Primärpackmittel wurden für Mitoxantron nicht berücksichtigt. Die detaillierte Berechnung ist im Folgenden dargestellt:

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

	AVP Cabazitaxel	5.439,05 €
÷	Packungsinhalt (mg)	60
=	AVP je mg	90,65 €
×	Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag (mg)	49,54
=	AVP je durchschnittliche Substanzmenge	4.491,08 €
	AEP Cabazitaxel	4.429,64 €
÷	Packungsinhalt (mg)	60
=	AEP pro mg für die gesamte Packung	73,83 €
×	Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag (mg)	49,54
=	AEP je Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag	3.657,60 €
+	Umsatzsteuer (19%)	694,94 €
=	AEP inkl. USt.	4.352,54 €
-	Abschlag auf HAP (16%) nach §130a SGB V (anteilig)	580,64 €
=	Kosten Zubereitungsarzneimittel inkl. USt.	3.771,90 €
	Trägerlösung (Kochsalzlösung 0,9% ECOBAG 250ml)	1,67 €
+	Leerbeutel und Primärpackmittel (Taxol Set F Colleague ST (Baxter))	17,70 €
+	Aufschlag Leerbeutel/Primärpackmittel (15%)	2,91 €
+	Zuschlag Zubereitung	69,00 €
=	Abrechnung der Apotheker exkl. USt.	91,28 €
+	Umsatzsteuer (19%)	17,34 €
=	Zubereitungskosten inkl. USt.	108,62 €
	Kosten Zubereitungsarzneimittel inkl. USt.	3.771,90 €
+	Zubereitungskosten inkl. USt.	108,62 €
=	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	3.880,52 €

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

Darstellung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises für Cabazitaxel gemäß Arzneimittelpreisverordnung (zu Tabelle 3-14):

Der AVP und AEP für Cabazitaxel wurde basierend auf dem HAP wie folgt berechnet:

Herstellerabgabepreis (HAP)	4.395,00 €
+ Großhandelszuschlag [§2 Abs. 3 AMPreisV]	72,00€
- abzüglich Großhandelsabschlag (0,85% vom HAP) [Artikel 11b, §1 AMNOG]	37,36 €
= Apothekeneinkaufspreis (AEP)	4.429,64 €
+ Apothekenzuschlag (3% vom AEP) [§3 Abs. 1 AMPreisV]	132,89 €
+ Apothekenzuschlag [§3 Abs. 1 AMPreisV]	8,10 €
+ Umsatzsteuer (19%) [§3 Abs. 1 AMPreisV]	868,24 €
= Apothekenabgabepreis	5.439,05 €
- Abschlag auf HAP (16%) [§130a SGB V, Abs. 1 und 1a]	703,20 €
- Apotheken-Abschlag [fix, AMPreisV]	2,05 €
= Netto-Kosten der gesetzlichen Krankenkasse	4.733,80 €

Darstellung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises für Mitoxantron gemäß Hilfstaxe (zu Tabelle 3-13):

Gemäß der ‚Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen für nicht patentgeschützte Wirkstoffe‘ (GKV 2009b) wurde Onkotrone[®] 30mg/15ml, (Baxter Oncology 2010) unter den Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Mitoxantron als Arzneimittel mit dem zweitgünstigsten Apothekeneinkaufspreis pro mg identifiziert. Gemäß den Vorgaben der Hilfstaxe werden Importarzneimittel und außer Vertrieb gesetzte Arzneimittel hierbei nicht berücksichtigt.

Der GKV-relevante Preis für Mitoxantron wurde analog zur Berechnung des GKV-relevanten Preises für Cabazitaxel ermittelt. Abweichend von der beschriebenen Vorgehensweise wurde das Präparat mit dem zweitgünstigsten AEP pro mg zur Berechnung angesetzt. Als Fertigarzneimittel in parenteraler Zubereitung fällt der erhöhte Herstellerrabatt nach §130a SGB V, Abs. 1 und 1a in Höhe von 16% auf den HAP an. Für den Abschlag wurde der anteilige HAP des tatsächlich verabreichten Arzneimittels entsprechend des tatsächlichen Verbrauchs (23,78mg/ 30mg) berücksichtigt. Der 1%ige Apothekenabschlag für nicht patentgeschützte Wirkstoffe für die kein anderes Arzneimittel abgegeben werden darf (Ausschluss durch aut idem), wurde nicht berücksichtigt, da dies nicht der Regelfall ist. Die detaillierte Berechnung ist im Folgenden dargestellt:

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

AVP Mitoxantron	414,19 €
÷ Packungsinhalt (mg)	30
= AVP je mg	13,81 €
× Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag (mg)	23,78
= AVP je durchschnittliche Substanzmenge	328,32 €
AEP Mitoxantron	330,06 €
÷ Packungsinhalt (mg)	30
= AEP pro mg für die gesamte Packung	11,00 €
= AEP pro mg (inkl. 10% Abschlag nach Hilfstaxe für patentfreie Wirkstoffe)	9,90 €
× Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag (mg)	23,78
= AEP je Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag	235,47 €
+ Umsatzsteuer (19%)	44,74 €
= AEP inkl. USt.	280,21 €
– Abschlag auf HAP (16%) nach §130a SGB V (anteilig)	39,81 €
= Kosten Zubereitungsarzneimittel inkl. USt.	240,40 €
Trägerlösung	2,05 €
+ Aufschlag Leerbeutel und Primärpackmittel	0,31 €
+ Zuschlag Zubereitung	69,00 €
= Abrechnung der Apotheker exkl. USt.	71,36 €
+ Umsatzsteuer (19%)	13,56 €
= Zubereitungskosten inkl. USt.	84,92 €
Kosten Zubereitungsarzneimittel inkl. USt.	240,40 €
+ Zubereitungskosten inkl. USt.	84,92 €
= Kosten des zu bewertenden Arzneimittels nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	325,31 €

Darstellung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises für Mitoxantron gemäß Arzneimittelpreisverordnung (zu Tabelle 3-14):

Der GKV-relevante Preis für Mitoxantron gemäß Arzneimittelpreisverordnung wurde analog zur Berechnung des GKV-relevanten Preises für Cabazitaxel ermittelt. Für die Kostendarstellung gemäß Arzneimittelpreisverordnung wurde die günstigste therapieoptimierte Packung verwendet (25mg/ 12,5ml Onkotrone®). (Baxter Oncology 2010)

Herstellerabgabepreis (HAP)	267,50 €
+ Großhandelszuschlag [§2 Abs. 3 AMPreisV]	16,05 €
- abzüglich Großhandelsabschlag (0,85% vom HAP) [Artikel 11b, §1 AMNOG]	2,27 €
= Apothekeneinkaufspreis (AEP)	281,28 €
+ Apothekenzuschlag (3% vom AEP) [§3 Abs. 1 AMPreisV]	8,44 €
+ Apothekenzuschlag [§3 Abs. 1 AMPreisV]	8,10 €
+ Umsatzsteuer (19%) [§3 Abs. 1 AMPreisV]	56,59 €
= Apothekenabgabepreis	354,41 €
- Abschlag auf HAP (16%) [§130a SGB V, Abs. 1 und 1a]	-42,80 €
- Apotheken-Abschlag [fix, AMPreisV]	2,05
= Netto-Kosten der gesetzlichen Krankenkasse	309,56 €

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 3-15 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, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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 Zyklus	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen	1	6
		Prämedikation Antihistaminikum (Mittelwert aus Dimetinden, Clemastin, Diphenhydramin)	1	6
		Prämedikation Kortikosteroid (Dexamethason 8mg) intravenös vor der Gabe von Cabazitaxel	1	6
		Prämedikation H2-Antagonist (Ranitidin 50mg) intravenös vor der Gabe von Cabazitaxel	1	6
		Begleitmedikation Prednison 10 mg oral täglich während der gesamten Behandlung	21	126
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen	1	4
		Begleitmedikation Prednison 10 mg oral täglich während der gesamten Behandlung	21	84

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels ermittelt.

Beide Arzneimittel erfordern die Verabreichung durch einen im Umgang mit anti-neoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt (Sanofi Aventis 2011) bzw. eines Onkologen. (Baxter Oncology 2010) Somit sind hier jeweils die Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen anzusetzen. Die einzelnen GKV-Leistungen der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen sind im Rahmen der näheren Beschreibung der einzelnen Kostenpunkte aufgeführt. Diese Kosten fallen für beide Therapien 1-mal pro Zyklus an.

Die stationären Kosten der Verabreichung lassen sich hier nicht ansetzen, da diese in den DRGs enthalten sind und daher die alleinigen Kosten der Verabreichung nicht differenziert dargestellt werden können. Zudem handelt es sich bei beiden Medikamenten um vornehmlich im ambulanten Bereich eingesetzte Chemotherapeutika.

Für die Behandlung mit Cabazitaxel empfiehlt die Fachinformation die intravenöse Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden und von H₂-Antagonisten mindestens 30 Minuten vor jeder Behandlung mit Cabazitaxel. (Sanofi Aventis 2011) Als Antihistaminikum wurde der Mittelwert aus Dimetinden 4mg, Clemastin 5mg und Diphenhydramin 40mg berechnet. Als Kortikosteroid wurde Dexamethason mit einer Dosis von 8mg gewählt. Als H₂-Antagonist wurde Ranitidin mit einer Dosis von 50mg in die Berechnung einbezogen. Diese Prämedikation fällt für jeden Wirkstoff in jedem Zyklus einmal an. Auf ein ganzes Jahr gerechnet entspricht dies 6 Verabreichungen.

Beide Therapien erfordern die begleitende Gabe von 10 mg Prednison täglich während der gesamten Behandlung. (Baxter Oncology 2010; Sanofi Aventis 2011) Entsprechend der jeweiligen Zykluslänge von 21 Tagen fällt diese Leistung bei beiden Therapien 21-mal pro Zyklus an. Da jedoch als Behandlungsdauer unter Cabazitaxel 6 Zyklen angenommen werden im Vergleich zu 4 Zyklen bei Mitoxantron, fällt diese Gabe pro Jahr unter Cabazitaxel häufiger an als unter Mitoxantron.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro (Cabazitaxel)	Kosten pro Einheit in Euro (Mitoxantron)
durchschnittliche Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen	129,45 €	109,53 €
Prämedikation Antihistaminikum (Mittelwert aus Dimetinden, Clemastin, Diphenhydramin)	2,43 €	-
Prämedikation Kortikosteroid (Dexamethason, DEXA GALEN® 8mg Injekt, Galenpharma)	3,56 €	-
Prämedikation H2-Antagonist (Ranitidin, Ranitidin ratio 50mg/5ml, ratiopharm)	2,37 €	-
Begleitmedikation Prednison 10 mg oral täglich während der gesamten Behandlung	0,27 €	0,27 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zur Berechnung der Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen wurden folgende Leistungen angesetzt:

- Durchschnittliche Grundpauschale für Onkologen
- Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung
- Praxisklinische Betreuung
- Zusatzvereinbarung Onkologie

Die untenstehende Liste gibt die Kosten der einzelnen Leistungen basierend auf den jeweiligen EBM-Punkten und dem aktuellen Punktwert von 3,5048 Cent an. (KBV 2011)

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

EBM Position	EBM Code	EMB Punkte	Wert	Quelle	Kommentar
Onkologe					
Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (Hämato-/Onkologische Grundpauschale)	13491	865	30,32 €	[KBV 2011]	Die Grundpauschale ist nur einmal pro Quartal abrechnungsfähig.
Grundpauschale ab 60. Lebensjahr (Hämato-/Onkologische Grundpauschale)	13492	905	31,72 €	[KBV 2011]	Die Grundpauschale ist nur einmal pro Quartal abrechnungsfähig.
Onkologe Durchschnitt der Grundpauschalen			31,56 €		Es wurde angenommen, dass 11% der Patienten 11.-59. Jahre sind und 89% der Patienten 60 Jahre und älter sind. [RKI 2010]
Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung					
Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	13500	540	18,93 €	[KBV 2011]	Die Zusatzpauschale ist nur einmal pro Quartal abrechnungsfähig.
Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung					
Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	13502	540	18,93 €	[KBV 2011]	Die Zusatzpauschale ist nur einmal pro Quartal abrechnungsfähig.
Praxisklinische Betreuung					
Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung - Dauer mehr als 2 Stunden	01510	1420	49,77 €	[KBV 2011]	
Zusatzvereinbarung Onkologie					
Behandlung solider Tumore	86512		28,36 €	[GKV-Spitzenverband 2009, AOK 2009]	Die Pauschale der Zusatzvereinbarung ist nur einmal pro Quartal abrechnungsfähig.
Intravasale zytostatische Therapie	86516		141,27 €	[GKV-Spitzenverband 2009, AOK 2009]	Die Pauschale der Zusatzvereinbarung ist nur einmal pro Quartal abrechnungsfähig.

Da die Grundpauschale mit Zusatzpauschale sowie die Zusatzvereinbarung Onkologie nur quartalsweise abgerechnet werden können, ist bei der späteren Berechnung der Jahrestherapiekosten zu beachten, wie viele Quartale im Laufe der Therapiedauer abrechenbar sind. Eine Berechnung der Jahrestherapiekosten über die Extrapolation der Kosten pro Zyklus anhand der Anzahl der Zyklen pro Jahr ist somit nicht möglich. Vielmehr werden die genannten Leistungen mit der Anzahl der abrechenbaren Quartale über die gesamte Behandlungsdauer hinweg multipliziert. Die praxisklinische Betreuung kann für jede Anwendung einzeln abgerechnet werden und wird somit mit der Anzahl der Zyklen multipliziert.

Kosten der Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen über die gesamte Behandlungsdauer:

((Grundpauschale + Zusatzpauschale + Zusatzvereinbarung Onkologie) x Anzahl der Quartale) + (praxisklinische Betreuung x Anzahl der Zyklen)

Neben der zusätzlich nötigen Begleitmedikation ergeben sich für die Behandlung von Cabazitaxel auch aufgrund der längeren Behandlungsdauer (6 Zyklen versus 4 Zyklen für Mitoxantron) höhere Kosten. Dass die Patienten länger leben und damit auch länger mit Cabazitaxel behandelt werden, beruht auf der besseren Wirksamkeit in Bezug auf Lebensverlängerung. Die Kosten pro Verabreichung errechnen sich durch Division der Kosten der Verabreichung über die gesamte Behandlungsdauer durch die Anzahl der Zyklen.

	Mitoxantron	Cabazitaxel
Pauschale (quartalsweise abrechenbar)	69,42 €	69,42 €
Zusatzvereinbarung Onkologie (quartalsweise abrechenbar)	169,63 €	169,63 €
Anzahl Zyklen, Zykluslänge 21 Tage	4	6
Anzahl Quartale	1	2
Praxisklinische Betreuung	49,77 €	49,77 €
Durchschnittliche Kosten pro Verabreichung	109,53 €	129,45 €
Kosten der Verabreichung über gesamte Behandlungsdauer (basierend auf der Median Anzahl Zyklen)	438,12 €	776,70 €

Gemäß Fachinformation zu Jevtana wurden für die Berechnung der Prämedikation mit Antihistaminika die Durchschnittskosten der Kosten pro Verabreichung von Dimetinden 4mg, Clemastin 2mg und Diphenhydramin 25mg gewählt. (Sanofi Aventis 2011) Da Diphenhydramin als Injektionslösung nur in einer Dosierung von 20 mg verfügbar ist, wurde die Verwendung von zwei Ampullen in die Berechnung einbezogen. Die Berechnung des GKV-relevanten Preises erfolgte auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung und des SGB V. Die zugrundegelegten Listenpreise wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen. (Lauer Fischer 2011)

Fenistil[®] Injektionslösung (PZN 2337666) ist ein solitäres Arzneimittel ohne Festbetrag, weswegen hier der nach §130a SGB V, Abs 1a, Satz 1 erhöhte Herstellerabschlag von 16% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer fällig ist.

Für die Tavegil[®] Ampullen (PZN 1307918) ist laut WinApo[®] LauerTaxe der Herstellerabschlag von 6% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer nach §130a SGB V, Abs 1, Satz 1 fällig.

Diphenhydramin Hevert[®] (PZN 3746220) unterliegt als solitäres Arzneimittel ohne Festbetrag mit zwei Preiserhöhungen gegenüber dem Preisstand 01.08.2009 dem erhöhten Herstellerabschlag von 16% und dem Moratoriumsrabatt.

Dexagalen[®] Injekt (PZN 3103686) unterliegt als generisches Festbetragsarzneimittel dem Generikarabatt von 10% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer. Durch eine Preissenkung nach §130a SGB V, Abs. 3b, Satz 2 werden jedoch nicht die vollen 10% fällig.

Ranitidin ratiopharm[®] Injektionslösung (PZN 7430749) ist als generisches Arzneimittel ohne Festbetrag geführt, weswegen hier der Herstellerabschlag von 6% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer nach §130a SGB V, Abs 1, Satz 1 und der Generikarabatt von 10% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer fällig sind. Durch eine Preissenkung nach §130a SGB V, Abs. 3b, Satz 2 werden jedoch nicht die vollen 10% fällig.

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

Die Berechnung der GKV-Nettokosten pro Verabreichung ist im Folgenden dargestellt:

Antihistaminikum (5 Ampullen Dimetinden à 4mg, Fenistil®, Novartis), PZN 2337666	
AVP	15,33 €
– Herstellerrabatt auf HAP (16%) nach §130a SGB V, Abs 1 und 1a	0,67 €
– Apothekenrabatt	2,05 €
= GKV-relevanter Preis	12,61 €
÷ Packungsinhalt (mg)	20
= GKV-relevanter Preis pro mg	0,63 €
× Dosierung pro Verabreichung (mg)	4
= Kosten pro Verabreichung	2,52 €

Antihistaminikum (5 Ampullen Clemastin à 2mg, Tavegil®, Novartis), PZN 1307918	
AVP	11,50 €
– Herstellerrabatt auf HAP (6%) nach §130a SGB V, Abs 1 und 1a	0,31 €
– Apothekenrabatt (5% d. AVP, da OTC)	0,58 €
= GKV-relevanter Preis	10,62 €
÷ Packungsinhalt (mg)	10
= GKV-relevanter Preis pro mg	1,06 €
× Dosierung pro Verabreichung (mg)	2
= Kosten pro Verabreichung	2,12 €

Antihistaminikum (10 Ampullen Diphenhydramin à 20mg, Diphenhydramin-Hevert®, Hevert), PZN 3746220	
AVP	16,48 €
– Herstellerrabatt auf HAP (16%) nach §130a SGB V, Abs 1 und 1a	0,80 €
– Moratoriumsrabatt auf HAP nach §130a SGB V, Abs 3a	0,35 €
– Apothekenrabatt	2,05 €
= GKV-relevanter Preis	13,28 €
÷ Packungsinhalt (mg)	200

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

=	GKV-relevanter Preis pro mg	0,07 €
×	Dosierung pro Verabreichung (mg)	40
=	Kosten pro Verabreichung	2,66 €
	Kosten pro Verabreichung Dimetinden	2,52 €
	Kosten pro Verabreichung Clemastin	2,12 €
	Kosten pro Verabreichung Diphenhydramid	2,66 €
	Mittelwert Kosten pro Verabreichung Antihistaminika	2,43 €

Kortikosteroid (3 Ampullen Dexamethason, DEXA GALEN® à 8mg Injekt, Galenpharma), PZN 3103686		
	AVP	12,83 €
–	Generikarabatt auf HAP (10%) nach §130a SGB V, Abs 3b	0,09 €
–	Apothekenrabatt	2,05 €
=	GKV-relevanter Preis	10,69 €
÷	Packungsinhalt (mg)	24
=	GKV-relevanter Preis pro mg	0,45 €
×	Dosierung pro Verabreichung (mg)	8
=	Kosten pro Verabreichung	3,56 €

H2-Antagonist (5 Ampullen Ranitidin, Ranitidin ratio à 50mg/5ml, ratiopharm), PZN 7430749		
	AVP	14,08 €
–	Herstellerrabatt auf HAP (6%) nach §130a SGB V, Abs 1	0,19 €
–	Generikarabatt auf HAP (10%) nach §130a SGB V, Abs 3b	0,01 €
–	Apothekenrabatt	2,05 €
=	GKV-relevanter Preis	11,83 €
÷	Packungsinhalt (mg)	250
=	GKV-relevanter Preis pro mg	0,05 €
×	Dosierung pro Verabreichung (mg)	50
=	Kosten pro Verabreichung	2,37 €

Zur Berechnung der Kosten der Begleitmedikation mit Prednison 10 mg täglich wurde mit Prednison Hexal® 5 mg 100 Stück (PZN 2461136) das günstigste verfügbare Präparat gewählt. (Lauer Fischer 2011) Prednison Hexal® unterliegt einem Festbetrag, weswegen hier der Herstellerabschlag nach §130a SGB V, Abs 1 und 1a nicht anfällt. Da es ein patentfreies Arzneimittel mit wirkstoffgleichen Alternativen ist, unterliegt es der Regelung des Generikarabattes nach §130a SGB V, Abs. 3b von 10% des Herstellerabgabepreises. Durch eine Preissenkung nach §130a SGB V, Abs. 3b, Satz 2 wurde dieser jedoch vollständig abgelöst. Die Berechnung des GKV-relevanten Preises erfolgte analog zur Berechnung der Prämedikation:

Prednison (100 Tabletten Prednison Hexal® à 5mg, Hexal), PZN 2461136	
AVP	15,39 €
– Apothekenrabatt	2,05 €
= GKV-relevanter Preis	13,34 €
÷ Packungsinhalt (mg)	500
= GKV-relevanter Preis pro mg	0,03 €
× Dosierung pro Verabreichung (mg)	10
= Kosten pro Verabreichung	0,27 €

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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.

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

Tabelle 3-17: 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
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapie-schemata vorbehandelt sind	Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen	776,70 €	2.631.463,32 €
		Prämedikation Antihistaminikum (Mittelwert aus Dimetinden, Clemastin, Diphenhydramin)	14,60 €	49.469,15 €
		Prämedikation Kortikosteroid (Dexamethason, DexaGALEN [®] 8mg Injekt, Galenpharma)	21,38 €	72.435,44 €
		Prämedikation H2-Antagonist (Ranitidin, Ranitidin ratio 50mg/5ml, ratiopharm)	14,20 €	48.096,05 €
		Begleitmedikation Prednison 10 mg oral täglich während der gesamten Behandlung	33,62 €	113.893,72 €
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapie-schemata vorbehandelt sind	Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen	438,12 €	1.484.346,19 €
		Begleitmedikation Prednison 10 mg oral täglich während der gesamten Behandlung	22,41 €	75.929,15 €

Da ein Vergleich der Jahreskosten hier, wie bereits beschrieben, eine eingeschränkte Aussagekraft besitzt, wurden zusätzlich die Zusatzkosten pro Patient pro Zyklus sowie die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe pro Zyklus in Tabelle 3-18 angegeben.

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

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Zyklus (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 je Zyklus in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe pro Zyklus in Euro
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapie-schemata vorbehandelt sind	Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen	129,45 €	438.577,22 €
		Prämedikation Anti-histaminikum (Mittelwert aus Dimetinden, Clemastin, Diphenhydramin)	2,43 €	8.244,86 €
		Prämedikation Kortikosteroid (Dexamethason, DEXA-GALEN [®] 8mg Injekt, Galenpharma)	3,56 €	12.072,57 €
		Prämedikation H2-Antagonist (Ranitidin, Ranitidin ratio 50mg/5ml, ratiopharm)	2,37 €	8.016,01 €
		Begleitmedikation Prednison 10 mg oral täglich während der gesamten Behandlung	5,60 €	18.982,29 €
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapie-schemata vorbehandelt sind	Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen	109,53 €	371.086,55 €
		Begleitmedikation Prednison 10 mg oral täglich während der gesamten Behandlung	5,60 €	18.982,29 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 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 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

In der folgenden Tabelle werden die Jahrestherapiekosten mit der Berechnung gemäß ‚Hilfstaxe‘ dargestellt.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	24.143,62 €	81.798.599,91 €
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	1.761,77 €	5.968.871,76 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro Patient je Zyklus in Euro	Kosten der GKV pro Zyklus insgesamt in Euro
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	4.023,94 €	13.633.099,98 €
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	440,44 €	1.492.217,94 €

Zur Berechnung der Therapiekosten ist es zunächst notwendig, die GKV-relevanten Arzneimittelkosten pro Behandlung zu ermitteln. Dazu wurde der GKV-relevante Preis pro Packung durch die jeweilige Packungsgröße und Wirkstärke geteilt. Die Multiplikation dieser GKV-relevanten Kosten pro mg mit dem Verbrauch pro Behandlung ergibt Arzneimittel-

kosten pro Behandlung von 3.880,52 € für Cabazitaxel und 325,31 € für Mitoxantron. Entsprechend addiert werden zudem die Leistungen, die zusätzlich zu den Arzneimittelkosten anfallen. Durch Multiplikation mit der jeweiligen Anzahl von Zyklen pro Jahr wurden die entsprechenden Jahreskosten ermittelt.

Da die Vergleichbarkeit der Jahrestherapiekosten aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer beider Therapien stark eingeschränkt ist, müssen auch die Kosten pro Zyklus für den einzelnen Patienten sowie die Gesamtpopulation berücksichtigt werden. Dabei ergeben sich für Cabazitaxel Therapiekosten pro Patient in Höhe von 4.023,94 €, sowie für Mitoxantron in Höhe von 440,44 €. Multipliziert mit der jeweiligen Zyklenanzahl ergeben sich Jahrestherapiekosten von 24.143,62 € für Cabazitaxel bzw. 1.761,77 € für Mitoxantron.

Tabelle 3-20: Kostenvergleich für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

	Cabazitaxel	Mitoxantron
Arzneimittelkosten pro Behandlung (Zyklus)	3.880,52 €	325,31 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Zyklus	143,42 €	115,13 €
Kosten pro Patient je Zyklus	4.023,94 €	440,44 €
<hr/>		
Arzneimittelkosten pro Jahr	23.283,13 €	1.301,24 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr	860,50 €	460,53 €
Jahrestherapiekosten pro Patient	24.143,62 €	1.761,77 €

In der folgenden Tabelle werden die Jahrestherapiekosten gemäß Arzneimittelpreisverordnung dargestellt.

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

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	29.263,31 €	99.144.080,91 €
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	1.698,77 €	5.755.432,45 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro Patient je Zyklus in Euro	Kosten der GKV pro Zyklus insgesamt in Euro
Cabazitaxel (Jevtana [®] , Sanofi-Aventis)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	4.877,22 €	16.524.013,49 €
Mitoxantron (Onkotrone [®] , Baxter Oncology)	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind	424,69 €	1.438.858,11 €

Die Berechnung erfolgt analog zu der bei Tabelle 3-19 beschriebenen Vorgehensweise.

Tabelle 3-22: Kostenvergleich für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

	Cabazitaxel	Mitoxantron
Arzneimittelkosten pro Behandlung	4.733,80 €	309,56 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Zyklus	143,42 €	115,13 €
Kosten pro Patient je Zyklus	4.877,22 €	424,69 €
<hr/>		
Arzneimittelkosten pro Jahr	28.402,81 €	1.238,24 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr	860,50 €	460,53 €
Jahrestherapiekosten pro Patient	29.263,31 €	1.698,77 €

Tabelle 3-19 wurde auf Basis der Hilfstaxe, Tabelle 3-21 auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Eine separate Darstellung der Kosten für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen erfolgt nicht, da sich diese Patientengruppe mengenmäßig, wie bereits in Modul 3.2. beschrieben, nicht von der Zielpopulation unterscheidet.

Tabelle 3-23: Übersicht der Therapiekosten pro Patient pro Zyklus

	Cabazitaxel	Mitoxantron
Berechnung nach Hilfstaxe	4.023,94 €	440,44 €
Berechnung nach Arzneimittelpreisverordnung	4.877,22 €	424,69 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

In der Zulassungsstudie für Cabazitaxel wird beschrieben, dass Cabazitaxel als erstes Arzneimittel die Überlebensdauer von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, verbessert. So zeigt sich im Hinblick auf die Vergleichstherapie mit Mitoxantron ein um 30% signifikant verringertes Mortalitätsrisiko. Die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Mitoxantron wird lediglich unter rein palliativen Gesichtspunkten eingesetzt. In Bezug auf Schmerzreduktion bzw. Schmerzansprechen sind die beiden Therapien vergleichbar. Eine Therapie mit Cabazitaxel verzögert zudem das Fortschreiten der Krankheit gegenüber der Vergleichstherapie. (De Bono 2010)

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, wird bereits in Abschnitt 3.2. beschrieben und erläutert. Dabei handelt es sich um die Gruppe der Docetaxel- refraktären mHRPC Patienten in der 2nd-Line-Chemotherapie. Auf Basis eines inzidenzbasierten prädiktiven Modells (s. Abschnitt 3.2.3.) geht man im Jahr 2011 von weniger als 3.400 Patienten aus, die für eine Therapie mit Cabazitaxel in Frage kommen.

Durch ein Amendment der TROPIC- Studie wurden Patienten, die $<225\text{mg}/\text{m}^2$ Docetaxel erhalten hatten (entspricht weniger als drei Zyklen Docetaxel), nicht mehr eingeschlossen. Das Amendment war durch eine Novellierung der Leitlinien notwendig geworden, die klarstellte, dass erst nach mindestens 3 Zyklen Docetaxel eine Docetaxel-Resistenz sicher festgestellt werden kann. Aus diesem Grund wird für die Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen sicher besteht, vorausgesetzt, dass sie vor einer 2nd-Line-Therapie mit Cabazitaxel mindestens drei Zyklen Docetaxel erhalten haben. Ausgeschlossen werden somit Patienten, die im Vorfeld weniger als $225\text{mg}/\text{m}^2$ Docetaxel erhalten haben.

Zusätzlich beschränkt sich die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, wie in Modul 3.2. beschrieben, auf die Patienten, bei denen eine weitere Gabe von Docetaxel kein positivs Nutzen/Risikoverhältnis erwarten läßt. In dem Studienkollektiv läßt sich dieser Effekt am deutlichsten an dem Kollektiv zeigen, welches einen Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe aufweist. Bei diesen Patienten besteht kein Zweifel an einer Refraktärität gegenüber Docetaxel, weshalb Docetaxel bei dieser Patientengruppe auch nicht mehr zu Anwendung kommen soll.

Die Schnittmenge der Patienten mit einer Vorbehandlung von mindestens $225\text{mg}/\text{m}^2$ Docetaxel in der 1st-Line-Chemotherapie und der Patienten, bei denen eine weitere Docetaxel-Gabe kein positives Nutzen/Risikoprofil mehr erwarten läßt, repräsentiert die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Da jedoch alle Patienten, die eine 1st-Line-Chemotherapie auf Basis von Docetaxel erhalten haben, unabhängig vom initialen Ansprechen im Krankheitsverlauf einen Progress zeigen (Heidenreich 2010, S. 579) und somit zu Kandidaten für eine 2nd-Line-Chemotherapie werden, ist mengenmäßig kein wesentlicher Unterschied zwischen der Zielpopulation und der Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zu erwarten.

In der TROPIC-Studie wurden die Patienten bis zum Krankheitsprogress, Tod, inakzeptabler Toxizität, oder für maximal 10 Zyklen (30 Wochen) behandelt. Als Maß für die Behandlungsdauer kann man daher von der TROPIC-Studie ausgehen. Die Behandlung mit Cabazitaxel erfolgte dabei im Median über 6 Zyklen, für Mitoxantron wurde eine mediane Behandlungsdauer von 4 Zyklen berichtet. Der Unterschied der medianen Behandlungsdauer beider Therapien ist dabei der besseren Wirksamkeit und dem daraus folgenden späteren Fortschreiten der Krankheit bei Behandlung mit der zu bewertenden Therapie gegenüber der Vergleichstherapie zuzuschreiben. (De Bono 2010)

Gegenanzeigen für den Einsatz von Cabazitaxel bestehen bei Überempfindlichkeit gegen Cabazitaxel, gegen andere Taxane oder einen der sonstigen Bestandteile in der Formulierung, einschließlich Polysorbat, bei einer Neutrophilenzahl kleiner als $1.500/\text{mm}^3$, bei eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin \geq 1-Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT \geq 1,5-Fache der oberen Normalwerte) und bei gleichzeitiger Impfung mit einem Gelbfieberimpfstoff. (Sanofi Aventis 2011)

Cabazitaxel wird vornehmlich im ambulanten Bereich eingesetzt, da die Dauer der Infusion keine längere stationäre Aufnahme erforderlich macht.

Bei der Patientenanzahl, die durch das prädiktive epidemiologische Modell ermittelt wurde (vgl. Abschnitt 3.2.), wird nicht berücksichtigt, dass nicht alle Patienten auf Grund ihres Allgemeinzustandes oder anderer Begleitumstände für die Therapie wirklich in Frage kommen. Auch der persönlichen Entscheidung des Patienten, bewusst auf eine weitere Chemotherapie zu verzichten, wird in diesem Modell nicht Rechnung getragen.

Auf der Basis dieses Modells wird zunächst angenommen, dass aufgrund der besseren Wirksamkeit die gesamte Patientenpopulation, die potentiell für Cabazitaxel in Frage kommt, damit behandelt wird.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile ergeben sich keine Änderungen gegenüber den in 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Für die im Abschnitt 3.3 erforderlichen Daten und Angaben war keine systematische Literaturrecherche notwendig. Die Daten wurden vielmehr direkt bei den entsprechenden Quellen recherchiert.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer basieren im Wesentlichen auf den entsprechenden Fachinformationen und der Zulassungsstudie von Cabazitaxel.

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).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. Baxter Oncology 2010. Fachinformation Onkotrone. Rote Liste Service GmbH
2. De Bono, J.S., Oudard, S., Ozguroglu, M., Hansen, S., Machiels, J.P., Kocak, I., Gravis, G., Bodrogi, I., Mackenzie, M.J., Shen, L., Roessner, M., Gupta, S., & Sartor, A.O. 2010. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 376, (9747) 1147-1154 available from: PM:20888992
3. Du Bois, B.S. & Du Bois, E.F. 1916. A Formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*; 17: 863
4. GEKID 2010. Krebs in Deutschland 2005/ 2006, 7. Auflage. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID).
5. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE Bund) 2010. Körpermaße der Bevölkerung. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=5800&tk2=6100&p_uid=gast&p_aid=17219772&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=6100, Zugriff am 11.03.2011
6. GKV Spitzenverband 2009. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" 2009a. http://www.gkv-spitzenverband.de/upload/Anlage_7_Onkologie-VB_BMV-%c3%84_10481.pdf, Zugriff am 11.03.2011

7. GKV Spitzenverband 2009. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 10.11.2009, Anlage 3, Teil 2009b. http://www.gkv-spitzenverband.de/upload/Ergänzungsvereinbarung_11522.pdf
8. Heidenreich, A., Bolla, M., Joniau, S., Mason, M., Matveev, V., Mottet, N., Schmid, H.P., Van der Kwast, T., Wiegel, T., & Zattoni, F. 2010. EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU), 59, (1) 61-71
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2011. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 1. Quartal 2011. URL: <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm>, Zugriff am 11.03.2011
10. Lauer Fischer 2011. Lauer-Taxe, WINAPO®. Stand 15.05.2011
11. Sanofi Aventis 2011. Fachinformation Jevtana. Stand: Februar 2011
12. SGB 2011. § 130 Rabatt. Bundesministerium der Justiz

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus den einzelnen Abschnitten der Fachinformation aufgeführt.

Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (Fachinformation)

Die Anwendung von Cabazitaxel sollte auf Einrichtungen beschränkt sein, die auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisiert sind, und sollte nur durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt erfolgen. Möglichkeiten zur Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hypotonie und Bronchospasmus müssen vorhanden sein.

Medikamentöse Vorbehandlung

Um das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen und deren Schweregrad zu vermindern, wird die Gabe folgender intravenöser Arzneimittel mindestens 30 Minuten vor jeder Anwendung von Cabazitaxel empfohlen:

- Antihistaminikum (5 mg Dexchlorpheniramin oder 25 mg Diphenhydramin oder ein vergleichbares Antihistaminikum),
- Kortikosteroid (8 mg Dexamethason oder ein vergleichbares Kortikosteroid) und
- H₂-Antagonist (Ranitidin oder ein vergleichbarer H₂-Antagonist).

Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen und kann je nach Bedarf oral oder intravenös gegeben werden. Um Komplikationen wie Nierenversagen zu vermeiden, muss während der Behandlung eine ausreichende Hydratation des Patienten sichergestellt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Cabazitaxel ist 25mg/m², verabreicht als 1-stündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon während der gesamten Behandlung.

Dosisanpassungen

Bei Nebenwirkungen entsprechenden Schweregrades sollte die Dosis geändert werden [Schweregrade beziehen sich auf die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE 4.0)]

Die Behandlung mit Cabazitaxel sollte abgebrochen werden, falls bei einem Patienten weiterhin eine dieser Reaktionen bei einer Dosis von 20mg/m² auftritt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Es wurden keine spezifischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte Cabazitaxel bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (Bilirubin ≥ 1 -Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT $\geq 1,5$ -Fache der oberen Normalwerte).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Cabazitaxel wird nur geringfügig über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CLCR): 50 bis 80ml/min) ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Für Patienten mit mäßig (CLCR: 30 bis 50ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion sind begrenzte Daten verfügbar und für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CLCR <30ml/min) oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium sind keine Daten verfügbar. Diese Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt und während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Ältere Patienten

Für die Anwendung von Cabazitaxel bei älteren Patienten wird keine spezielle Anpassung der Dosis empfohlen.

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A sind, sollte vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cabazitaxel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen (Fachinformation)

- Überempfindlichkeit gegen Cabazitaxel, gegen andere Taxane oder einen der sonstigen Bestandteile in der Formulierung, einschließlich Polysorbat 80.
- Bei einer Neutrophilenzahl kleiner als $1.500/\text{mm}^3$.
- Bei eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin \geq 1-Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT \geq 1,5-Fache der oberen Normalwerte).
- Gleichzeitige Impfung mit einem Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5). 4.4

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Fachinformation)

Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Beginn der Infusion von Cabazitaxel sollten alle Patienten eine medikamentöse Vorbehandlung erhalten. Patienten sollen insbesondere während der ersten und zweiten Infusion engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Überempfindlichkeitsreaktionen können innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Infusion von Cabazitaxel auftreten, so dass die Möglichkeit zur Behandlung von Hypotonie und Bronchospasmus vorhanden sein muss. Es können schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, insbesondere generalisierter Hautausschlag/Erythem, Hypotonie und Bronchospasmus. Bei schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Cabazitaxel-Infusion sofort abzubrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Cabazitaxel abgebrochen werden.

Risiko einer Neutropenie

Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, können gemäß den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) und/oder gemäß aktuellen institutionellen Leitlinien prophylaktisch mit G-CSF behandelt werden, um das Risiko neutropenischer Komplikationen (febrile Neutropenie, lang anhaltende Neutropenie oder neutropenische Infektion) zu vermindern oder diese zu behandeln. Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die klinische Hochrisikofaktoren (Alter über 65 Jahre, schlechter Allgemeinzustand, vorhergehende Episoden febriler Neutropenie, intensive vorhergehende Strahlentherapie, schlechter Ernährungszustand oder andere schwerwiegende Komorbiditäten) aufweisen, aufgrund deren sie für häufigere durch eine lang anhaltende Neutropenie bedingte Komplikationen prädisponiert sind. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit und den Schweregrad von Neutropenien

vermindert. Neutropenie ist die häufigste Nebenwirkung von Cabazitaxel. Während Zyklus 1 und vor jedem weiteren Behandlungszyklus sind wöchentliche Differenzialblutbildkontrollen erforderlich, um die Dosis bei Bedarf anpassen zu können. Falls trotz entsprechender Behandlung eine febrile Neutropenie oder eine länger anhaltende Neutropenie auftritt, soll die Dosis reduziert werden. Die Behandlung der Patienten darf erst bei Erreichen einer Neutrophilenzahl von mindestens $1.500/\text{mm}^3$ wieder aufgenommen werden.

Risiko von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Dehydratation

Wenn Patienten nach der Behandlung mit Cabazitaxel unter Diarrhö leiden, können sie mit den üblichen Antidiarrhoika behandelt werden. Entsprechende Maßnahmen zur Rehydratation der Patienten sollten eingeleitet werden. Bei Patienten, die vorher eine Bestrahlung im Bauch-Becken- Bereich erhalten haben, kann Diarrhö häufiger auftreten. Bei Patienten, die 65 Jahre alt oder älter sind, kommt Dehydratation häufiger vor. Entsprechende Maßnahmen zur Rehydratation der Patienten und zur Überwachung und Korrektur der Serumelektrolyte, insbesondere des Kaliumwertes, sollten eingeleitet werden. Bei Auftreten einer Diarrhö \geq Grad 3 können ein Aussetzen der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Wenn Patienten unter Übelkeit oder Erbrechen leiden, können sie mit den üblichen Antiemetika behandelt werden.

Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die Cabazitaxel erhielten, wurden Fälle von peripherer Neuropathie, peripherer sensorischer Neuropathie (z. B. Parästhesien, Dysästhesien) und peripherer motorischer Neuropathie beobachtet. Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollen angewiesen werden ihren Arzt vor dem Fortführen der Behandlung zu informieren, wenn sich Symptome der Neuropathie, wie z.B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Gefühllosigkeit oder Schwäche entwickeln. Ärzte sollen vor jeder Behandlung prüfen, ob eine Neuropathie vorliegt oder sich verschlechtert hat. Die Behandlung sollte ausgesetzt werden, bis die Symptome sich gebessert haben. Bei einer persistierenden peripheren Neuropathie \geq Grad 2 sollte die Cabazitaxel-Dosis von $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ auf $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ reduziert werden.

Risiko eines Nierenversagens

Nierenfunktionsstörungen, die im Zusammenhang mit Sepsis, schwerer Dehydratation aufgrund von Diarrhö oder Erbrechen und obstruktiver Uropathie auftraten, wurden berichtet. Nierenversagen einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang wurde beobachtet. Bei Nierenfunktionsstörungen sollten entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, um die Ursache herauszufinden und eine intensive Behandlung der Patienten einzuleiten, wenn dies auftritt. Während der Behandlung mit Cabazitaxel soll eine ausreichende Hydratation sichergestellt werden. Der Patient soll angewiesen werden, jede Änderung des täglichen Urinvolumens sofort mitzuteilen. Vor Beginn der Behandlung, mit jeder Blutuntersuchung sowie immer wenn der Patient eine Veränderung der Urinmenge mitteilt, sollte der Serumkreatininwert gemessen werden. Bei Auftreten von Nierenversagen \geq Grad 3 gemäß CTCAE 4.0 ist die Behandlung mit Cabazitaxel abzubrechen.

Risiko von Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen wurden berichtet, am häufigsten Tachykardie und Vorhofflimmern

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) können bestimmte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und febrile Neutropenie vermehrt auftreten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Behandlung mit Cabazitaxel kontraindiziert.

Patienten mit Anämie

Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert $<10\text{g/dl}$ ist Vorsicht geboten und es sollten je nach klinischer Indikation geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erhöhen können.

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erniedrigen können.

Sonstige Bestandteile

Das Lösungsmittel enthält 573,3mg Ethanol 96% (15 Vol.%), entsprechend 14ml Bier oder 6ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht bei Alkoholkranken und ist zudem bei Hochrisikogruppen, wie z. B. Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, zu berücksichtigen

Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Fachinformation)

CYP3A-Inhibitoren

Es wurden zwar keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen von Cabazitaxel mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, jedoch ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazol) zu einem Anstieg der Konzentration von Cabazitaxel führt. Aus diesem Grund soll die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren vermieden werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mäßig starker CYP3A-Inhibitoren ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A-Induktoren

Es wurden zwar keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen von Cabazitaxel mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, jedoch ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) zu einem Abfall der Konzentration von Cabazitaxel führt. Aus diesem Grund soll die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2). Außerdem sollten die Patienten keine Johanniskrautpräparate einnehmen.

Impfungen

Die Gabe von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch die Chemotherapie geschwächt ist, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die Cabazitaxel erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann aber vermindert sein.

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Fachinformation)

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel das Fortpflanzungssystem von männlichen Ratten und Hunden schädigt, es wurde jedoch kein Einfluss auf die männliche Fertilität festgestellt. Angesichts der pharmakologischen Aktivität der Taxane, ihrem genotoxischen Potenzial und der Tatsache, dass mehrere Stoffe aus dieser Arzneimittelklasse in tierexperimentellen Studien eine Beeinflussung der Fertilität gezeigt haben, können Auswirkungen auf die männliche Fertilität beim Menschen jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der möglichen Effekte auf die männlichen Keimzellen und einer möglichen Exposition über die Samenflüssigkeit sollten Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, während der gesamten Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis Cabazitaxel eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Wegen einer möglichen Exposition über die Samenflüssigkeit sollten Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, während der Behandlung verhindern, dass eine andere Person mit dem Ejakulat in Kontakt kommt. Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit (Fachinformation)

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, aber bei Hunden nach Gabe einer Einzeldosis, 5-tägiger und wöchentlicher Gabe nach niedrigerer Exposition als im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren arterioläre/periarterioläre Lebernekrose, Hyperplasie der Gallengänge und/oder Leberzellnekrose.

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, aber bei Ratten in Studien zur Beurteilung der Toxizität nach wiederholter Gabe nach höherer Exposition als im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Störungen am Auge, charakterisiert durch subkapsuläre Schwellung/Degeneration der Linsenfasern. Diese Effekte waren nach 8 Wochen teilweise reversibel.

Abschnitt 6.2 Inkompatibilitäten (Fachinformation)

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse und Polyurethan-Infusionsbestecke für die Zubereitung und Anwendung der Infusionslösung benutzt werden.

Abschnitt 6.3 Dauer der Haltbarkeit (Fachinformation)

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 2 Jahre.

Nach dem Öffnen:

Die Durchstechflaschen mit Konzentrat und Lösungsmittel müssen sofort verwendet werden. Für den Fall, dass sie nicht sofort verwendet werden, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nach der initialen Verdünnung des Konzentrates mit dem Lösungsmittel:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde über einen Zeitraum von 1 Stunde bei Raumtemperatur (15°C-30°C) nachwiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C-8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Nach endgültiger Verdünnung im Infusionsbeutel/-flasche:

Die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung wurde über einen Zeitraum von 8 Stunden (einschließlich der 1-stündigen Infusionsdauer) bei Raumtemperatur und 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und Aufbewahrungsbedingungen verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C-8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Abschnitt 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Fachinformation)

Nicht im Kühlschrank lagern.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Fachinformation)

JEVTANA sollte nur von im Umgang mit Zytostatika erfahrenem Personal zubereitet und angewendet werden. Schwangeres Personal darf nicht mit dem Arzneimittel umgehen. Wie auch bei jeder anderen zytostatischen Substanz müssen beim Umgang mit und der Zubereitung von JEVTANA-Lösungen Vorsichtsmaßnahmen wie die Verwendung geschlossener Systeme (*containment*-Transfersysteme) und einer Schutzbekleidung (z. B. Handschuhe) sowie die Einhaltung von Verfahrensanweisungen zur Zubereitung beachtet werden.

Bei Kontamination der Haut zu irgendeinem Zeitpunkt beim Umgang mit JEVTANA muss diese umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Bei Kontamination der Schleimhaut muss sofort mit viel Wasser gespült werden.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss immer mit dem beigefügten Lösungsmittel verdünnt werden, bevor es zu der Infusionslösung hinzugegeben wird.

Der folgende zweistufige Verdünnungsprozess zur Zubereitung der Infusionslösung muss aseptisch erfolgen.

Schritt 1: Initiale Verdünnung des Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung mit dem beigepackten Lösungsmittel.

- Legen Sie die JEVTANA-Konzentrat-Durchstechflasche und das beigepackte Lösungsmittel bereit. Die Lösung in der Durchstechflasche mit Konzentrat sollte klar sein.
- Entnehmen Sie den gesamten Inhalt des beigefügten Lösungsmittels mit einer Spritze, indem Sie die Durchstechflasche leicht kippen, und injizieren Sie es in die dazugehörige Durchstechflasche mit JEVTANA-Konzentrat. Um eine Schaumbildung bei Injektion des Lösungsmittels so weit wie möglich zu begrenzen, führen Sie die Nadel an die Innenseite der Konzentrat-Durchstechflasche und injizieren Sie langsam.
- Entfernen Sie Spritze und Nadel und mischen Sie die Mischung vorsichtig per Hand durch mehrmaliges Hin-und-her-Kippen, bis Sie eine klare und homogene Lösung erhalten. Dies kann ca. 45 Sekunden dauern.

- Lassen Sie diese Lösung für ca. 5 Minuten stehen und überprüfen Sie dann, dass die Lösung homogen und klar ist. Es ist normal, dass auch nach dieser Zeitspanne Schaum bestehen bleibt.

Diese Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung enthält 10 mg/ml Cabazitaxel (mindestens 6 ml entnehmbares Volumen). Sie sollte sofort, wie in Schritt 2 beschrieben, weiter verdünnt werden.

Schritt 2: Zubereitung der Infusionslösung.

- Basierend auf der erforderlichen Dosis für den Patienten, entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung, die 10 mg/ml JEVTANA enthält, mit einer graduierten Spritze. Beispielsweise benötigen Sie bei einer Dosis von 45 mg JEVTANA 4,5 ml der gemäß Schritt 1 zubereiteten Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung. Um die erforderliche Dosis zu erhalten, kann mehr als eine Durchstechflasche mit der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung nötig sein.
- Da nach Herstellung der Lösung gemäß Schritt 1 an der Wand der Durchstechflasche dieser Lösung Schaum vorhanden sein kann, sollte die Nadel der Spritze bei der Entnahme vorzugsweise in der Mitte platziert werden.
- Benutzen Sie PVC-freie Infusionsbehältnisse und injizieren Sie das entnommene Volumen entweder in eine 5-prozentige Glucoselösung oder eine isotonische Natriumchloridlösung zur Infusion. Die Konzentration der Infusionslösung sollte zwischen 0,10 mg/ml und 0,26 mg/ml liegen.
- Entfernen Sie die Spritze und mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen.

Die JEVTANA-Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Die Aufbewahrungsdauer der gebrauchsfertigen Lösung kann jedoch unter bestimmten Bedingungen, die im Abschnitt 6.3 beschrieben sind, auch länger sein. Wie bei allen parenteral anzuwendenden Arzneimitteln sollte die Infusionslösung vor Gebrauch visuell überprüft werden. Da die Infusionslösung übersättigt ist, kann sie nach einiger Zeit auskristallisieren. Wenn das der Fall ist, darf die Lösung nicht mehr verwendet werden und muss verworfen werden.

Es wird während der Gabe die Verwendung eines *In-Line*-Filters mit einer nominalen Porengröße von 0,22 Mikrometer empfohlen.

Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse oder Polyurethan-Infusionsbestecke für die Zubereitung und Anwendung der Infusionslösung benutzt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Quelle: Fachinformation Jevtana (Sanofi Aventis 2011a)

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle 3-24: Zusammenfassung des RMP

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmako-vigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
Neutropenie und damit einhergehende klinische Ereignisse (febrile Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis, Sepsis, septischer Schock)	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Labelling:</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Dosierung und Art der Anwendung]: empfohlene Dosisanpassungen bei länger andauernder Neutropenie Grad ≥ 3 (länger als 1 Woche) trotz entsprechender Behandlung einschließlich G-CSF, oder bei febriler Neutropenie.</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Kontraindikationen]: Neutrophilenzahl unter $1500/\text{mm}^3$.</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung]: Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, können gemäß den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) und/oder gemäß aktuellen institutionellen Leitlinien prophylaktisch mit G-CSF behandelt werden, um das Risiko neutropenischer Komplikationen (febrile Neutropenie, lang anhaltende Neutropenie oder neutropenische Infektion) zu vermindern oder diese zu behandeln. Während Zyklus 1 und vor jedem weiteren Behandlungszyklus sind wöchentliche Differenzialblutbildkontrollen erforderlich, um die Dosis bei Bedarf anpassen zu können. Im Fall einer febrilen Neutropenie oder einer trotz entsprechender Behandlung länger andauernden Neutropenie soll die Dosis reduziert werden. Die Behandlung der Patienten darf erst bei Erreichen einer Neutrophilenzahl von mindestens $1.500/\text{mm}^3$ wieder aufgenommen werden. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit und den Schweregrad von Neutropenien vermindert.</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Nebenwirkungen]: Neutropenie ist die häufigste Nebenwirkung von Cabazitaxel.</p>
Gastrointestinale Störungen (Erbrechen und Durchfall) und damit einhergehende Komplikationen (Dehydratation und Störungen des Elektrolythaushalts)	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Labelling:</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Dosierung und Art der Anwendung]: empfohlene Dosisanpassungen bei Durchfall Grad ≥ 3 oder bei trotz entsprechender Behandlung anhaltendem Durchfall, Flüssigkeits- und Elektrolytersatz.</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung]: Wenn Patienten nach der Behandlung mit Cabazitaxel unter Diarrhö leiden, können sie mit den üblichen Antidiarrhoika behandelt werden. Entsprechende Maßnahmen zur Rehydratation der Patienten sollten eingeleitet werden. Bei Auftreten einer Diarrhö \geq Grad 3 können ein Aussetzen der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Wenn Patienten unter Übelkeit oder Erbrechen leiden, können sie mit den</p>

		üblichen Antiemetika behandelt werden. Fachinformation Abschnitt [Nebenwirkungen]: Durchfall und Erbrechen sind als sehr häufige Nebenwirkungen, Dehydrierung ist als häufige Nebenwirkung aufgeführt.
Niereninsuffizienz	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Labelling: Fachinformation Abschnitt [Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung]: Nierenfunktionsstörungen, die im Zusammenhang mit Sepsis, schwerer Dehydrierung aufgrund von Diarrhö oder Erbrechen und obstruktiver Uropathie auftraten, wurden berichtet. Nierenversagen einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang wurde beobachtet. Bei Nierenfunktionsstörungen sollten entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, um die Ursache herauszufinden und eine intensive Behandlung der Patienten einzuleiten, wenn dies auftritt. Fachinformation Abschnitt [Nebenwirkungen]: Akutes Nierenversagen ist als häufige Nebenwirkung aufgeführt.
Periphere Neuropathie	Routinemäßige Pharmakovigilanz Sammlung klinischer Daten zu unerwünschten Ereignissen aus klinischen LCM-Studien und kumulative Übersicht über das Auftreten peripherer Neuropathien in jedem PSUR	Labelling: Fachinformation Abschnitt [Dosierung und Art der Anwendung]: empfohlene Dosisanpassungen bei peripherer Neuropathie Grad ≥ 2 Fachinformation Abschnitt [Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung]: Bei Patienten, die Cabazitaxel erhielten, wurden Fälle von peripherer Neuropathie, peripherer sensorischer Neuropathie (z. B. Parästhesien, Dysästhesien) und peripherer motorischer Neuropathie beobachtet. Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollen angewiesen werden ihren Arzt vor dem Fortführen der Behandlung zu informieren, wenn sich Symptome der Neuropathie, wie z.B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Gefühllosigkeit oder Schwäche entwickeln. Ärzte sollen vor jeder Behandlung prüfen, ob eine Neuropathie vorliegt oder sich verschlechtert hat. Die Behandlung sollte ausgesetzt werden, bis die Symptome sich gebessert haben. Bei einer persistierenden peripheren Neuropathie \geq Grad 2 sollte die Cabazitaxel -Dosis von 25 mg/m ² auf 20 mg/m ² reduziert werden. Fachinformation Abschnitt [Nebenwirkungen]: Periphere Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie sind als häufige Nebenwirkungen aufgeführt.
Anämie	Routinemäßige Pharmakovigilanz Sammlung klinischer Daten zu unerwünschten Ereignissen aus klinischen LCM-Studien	Labelling: Fachinformation Abschnitt [Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung]: Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert <10g/dl ist Vorsicht geboten und es sollten je nach klinischer Indikation geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Fachinformation Abschnitt [Nebenwirkungen]: Anämie ist als sehr häufige Nebenwirkung aufgeführt.
Wichtige potenzielle Risiken		

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

Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand)	Routinemäßige Pharmakovigilanz Sammlung klinischer Daten zu unerwünschten Ereignissen aus klinischen LCM-Studien und kumulative Übersicht über das Auftreten kardialer Arrhythmien in jedem PSUR Studie TES10884	Labelling: In der Fachinformation Abschnitt [Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung] wird davor gewarnt, dass Herzrhythmusstörungen berichtet worden sind; und in der Fachinformation Abschnitt [Nebenwirkungen] sind Vorhofflimmern und Tachykardien als häufige Nebenwirkungen aufgeführt; ein Paragraph informiert über beobachtete `Herzkrankungen und Herzrhythmusstörungen`.
Leberfunktionsstörungen (basierend auf möglichem Klasseneffekt)	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Labelling: Fachinformation Abschnitt [Dosierung und Art der Anwendung]: Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Es wurden keine spezifischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte Cabazitaxel bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (Bilirubin \geq 1-Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT \geq 1,5-Fache der oberen Normalwerte) (siehe [Kontraindikationen, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften]). Fachinformation Abschnitt [Kontraindikationen]: eingeschränkte Leberfunktion (Bilirubin \geq 1-Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT \geq 1,5-Fache der oberen Normalwerte).
Augenlinsentoxizität (in einer prä-klinischen Studie an Ratten beobachtet)	Routinemäßige Pharmakovigilanz Sammlung klinischer Daten zu unerwünschten Ereignissen aus klinischen LCM-Studien	Labelling: Fachinformation Abschnitt [Präklinische Daten zur Sicherheit]: Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, aber bei Ratten in Studien zur Beurteilung der Toxizität nach wiederholter Gabe nach höherer Exposition als im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Störungen am Auge, charakterisiert durch subkapsuläre Schwellung / Degeneration der Linsenfasern. Diese Effekte waren nach 8 Wochen teilweise reversibel.
Auswirkungen auf die männliche Fertilität (auf Basis präklinischer Studien)	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Labelling: Fachinformation Abschnitt [Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit] Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel das Fortpflanzungssystem von männlichen Ratten und Hunden schädigt, es wurde jedoch kein Einfluss auf die männliche Fertilität festgestellt [Präklinische Daten zur Sicherheit]). Angesichts der pharmakologischen Aktivität der Taxane, ihrem genotoxischen Potenzial und der Tatsache, dass mehrere Stoffe aus dieser Arzneimittelklasse in tierexperimentellen Studien eine Beeinflussung der Fertilität gezeigt haben, können Auswirkungen auf die männliche

Einsatz in nicht-evaluierten Indikationen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fertilität beim Menschen jedoch nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Aufgrund der möglichen Effekte auf die männlichen Keimzellen und einer möglichen Exposition über die Samenflüssigkeit sollten Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, während der gesamten Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis Cabazitaxel eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Wegen einer möglichen Exposition über die Samenflüssigkeit sollten Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, während der Behandlung verhindern, dass eine andere Person mit dem Ejakulat in Kontakt kommt. Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.</p> <p>Labelling:</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Anwendungsgebiete]: Cabazitaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Dosierung und Art der Anwendung]: Die Anwendung von Cabazitaxel sollte auf Einrichtungen beschränkt sein, die auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisiert sind, und sollte nur durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt erfolgen.</p>
Wichtige fehlende Informationen	Routinemäßige Pharmakovigilanz Studien TCD10870 und POP6792	<p>Labelling:</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Dosierung und Art der Anwendung]: Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A sind, sollte vermieden werden.</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung]: Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erhöhen können (siehe [Dosierung und Art der Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln...]).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erniedrigen können (siehe [Dosierung und Art der Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln...]).</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln]: Es wurden keine Studien bezüglich Wechselwirkungen durchgeführt.</p>

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel hauptsächlich (zu 80 % bis 90 %) durch CYP3A metabolisiert wird und CYP3A inhibiert.

CYP3A-Inhibitoren: Es wurden zwar keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen von Cabazitaxel mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, jedoch ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazol) zu einem Anstieg der Konzentration von Cabazitaxel führt. Aus diesem Grund soll die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren vermieden werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mäßig starker CYP3A-Inhibitoren ist Vorsicht geboten.

CYP3A-Induktoren: Es wurden zwar keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen von Cabazitaxel mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, jedoch ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) zu einem Abfall der Konzentration von Cabazitaxel führt. Aus diesem Grund soll die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren vermieden werden (siehe [Pharmakokinetische Eigenschaften]). Außerdem sollten die Patienten keine Johanniskrautpräparate einnehmen.

Fachinformation Abschnitt [Pharmakokinetische Eigenschaften]: Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert (>95 %), hauptsächlich durch das CYP3A4-Isoenzym (80 % bis 90 %). Angesichts der In-vitro-Studien besteht das potenzielle Risiko, dass Cabazitaxel in klinisch relevanten Konzentrationen den Abbau von Arzneimitteln hemmt, die vorwiegend Substrate von CYP3A sind. Es besteht jedoch weder ein potenzielles Risiko der Hemmung des Abbaus von Arzneimitteln, die hauptsächlich Substrate anderer CYP-Enzyme sind (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 und 2D6), noch besteht ein potenzielles Risiko, dass Cabazitaxel den Abbau von Arzneimitteln induziert, die Substrate von CYP1A, CYP2C9 und CYP3A sind. Cabazitaxel bewirkte in vitro keine Hemmung des hauptsächlichsten Biotransformationswegs von Warfarin in 7-Hydroxywarfarin, der über CYP2C9 vermittelt wird. Daher sind in vivo keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Cabazitaxel und Warfarin zu erwarten. Starke CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren könnten die Plasma-Konzentration von Cabazitaxel beeinflussen, da Cabazitaxel hauptsächlich über CYP3A metabolisiert wird.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Routinemäßige Pharmakovigilanz Sicherheits- und pharmakokinetische Studie POP6792

Labelling:

Fachinformation Abschnitt [Dosierung und Art der Anwendung]: Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Es wurden keine spezifischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte Cabazitaxel bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (Bilirubin \geq 1-Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT \geq 1,5-Fache der oberen Normalwerte).

Fachinformation Abschnitt [Kontraindikationen]:

Anwendung bei Patienten mit mäßiger und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz Sicherheits- und pharmakokinetische Studie POP12251	<p>eingeschränkte Leberfunktion (Bilirubin \geq1-Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT \geq1,5-Fache der oberen Normalwerte).</p> <p>Labelling:</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Dosierung und Art der Anwendung]: Cabazitaxel wird nur geringfügig über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CLCR): 50 bis 80 ml/min) ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Für Patienten mit mäßig (CLCR: 30 bis 50ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion sind begrenzte Daten verfügbar und für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CLCR <30 ml/min) oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium sind keine Daten verfügbar. Diese Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt und während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Pharmakokinetische Eigenschaften]: Cabazitaxel wird nur in sehr geringen Mengen über die Nieren ausgeschieden (2,3 % der Dosis). Es wurden keine spezifischen Studien zur Pharmakokinetik mit Cabazitaxel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Die populations-pharmakokinetischen Analysen an 170 Patienten, die 14 Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 50ml/min) und 59 Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 bis 80ml/min) einschlossen, zeigten jedoch, dass eine leichte bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel hatte.</p>
Ethnische Zugehörigkeit: nicht kaukasisch	Routinemäßige Pharmakovigilanz Sammlung klinischer Daten zu unerwünschten Ereignissen aus klinischen LCM-Studien	<p>Labelling:</p> <p>Fachinformation Abschnitt [Pharmakokinetische Eigenschaften]: Demografische Merkmale einschließlich Alter, ethnische Zugehörigkeit und ECOG-Allgemeinzustand (0–2) waren in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. In der Cabazitaxel Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 68 Jahren (Spanne 46–92), und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war 83,9 % Kaukasier, 6,9 % Asiaten, 5,3 % Patienten mit schwarzer Hautfarbe und 4 % andere ethnische Zugehörigkeit.</p>

Quelle: EU Risk Management Plan (Sanofi Aventis 2011a)

Eine Interimanalyse des Compassionate-Use-Programmes mit Cabazitaxel, an dem neben Deutschland noch 4 weitere Länder teilgenommen haben, (Heidenreich 2011) zeigte trotz eines im Vergleich zur TROPIC-Studienpopulation deutlich intensiver vorbehandelten Patientenkollektivs ein geringer ausgeprägtes Toxizitätsprofil. In die Auswertung eingeschlossen wurden die ersten 123 Patienten, die an diesem Programm partizipieren und bis zum Zeitpunkt der Auswertung bis zu zwei Zyklen Cabazitaxel erhalten hatten. Das mediane Alter betrug 67 Jahre (63-71 Jahre), 93% der Patienten hatten einen ECOG Performance status 0-1, 7% einen PS von 2. Die Patienten hatten im Vorfeld eine mediane

kumulative Docetaxel-Dosis von 750mg/m² (525-1200 mg/m²) sowie eine mediane Zykluszahl von 10 (6-15) erhalten. 46% der Patienten erlitten während der Docetaxel-Behandlung einen Progress. Die mediane Zeit zwischen letzter Docetaxel-Gabe und Progress betrug 1,4 Monate. Die mediane Zeit zwischen letzter Docetaxel-Gabe und Einschluss in das Compassionate-Use-Programm betrug 3,2 Monate. Die Rate hämatologischer Grad $\frac{3}{4}$ Toxizitäten betrug für Neutropenie 4%, febrile Neutropenie 4% und Leukopenie 2%. Die prophylaktische und therapeutische Gabe von G-CSF war erlaubt. Nicht-hämatologische Toxizitäten (>10% der Patienten) waren Übelkeit mit einer Häufigkeit von 18%, Diarrhoen mit 16% und Fatigue mit 14%. Insgesamt wurden zwei Todesfälle berichtet, die mit der Behandlung assoziiert waren (eine Myelosuppression mit Komplikationen sowie ein spontaner Todesfall).

Heidenreich et al. schlussfolgern, die Interimanalyse des Compassionate-Use-Programmes liefere zusätzliche Sicherheitsinformationen über Cabazitaxel zur Behandlung Docetaxel-vorbehandelter Patienten mit mHRPC in einer repräsentativen Real-Life-Patienten-Population.

Teil des oben genannten Compassionate Use Programmes ist das deutsche Härtefallprogramm. Eine Analyse der ersten 111 Patienten vom 09.09.2011, die zum Zeitpunkt der Auswertung im Median bereits 4,0 Zyklen Cabazitaxel erhalten haben, bestätigen diese Daten. So traten eine febrile Neutropenie Grad 3 oder 4 lediglich bei 2 von 111 Patienten auf. Eine ausgeprägte Diarrhoe (Grad 3 oder 4) wurde nur bei 1 von 111 Patienten festgestellt. (Sanofi Aventis 2011c)

Der aktuelle Periodic Safety Update Report (betrachteter Zeitraum bis 16.06.2011, ca. 5650 Patienten) zeigt überdies keine schwerwiegenden unbekanntem Arzneimittelreaktionen, welche aufgrund ihrer Frequenz und/oder Natur, Schweregrades, Spezifität oder Outcomes nicht schon bereits in der Fachinformation Erwähnung fänden. (Sanofi Aventis 2011d)

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Informationen wurden der Fachinformation von Jevtana, dem Anhang II des Zulassungsbescheides der Europäischen Zulassungsbehörde sowie einer deutschen Übersetzung der Zusammenfassung des RMP entnommen.

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).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. EMA 2011. Assessment Report For Jevtana (cabazitaxel). Procedure No.: EMEA/H/C/002018
2. Heidenreich, A. & et al. 2011. Cabazitaxel plus prednisone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen: Interim analysis results from an ongoing compassionate-use programme. 7044
3. Sanofi Aventis 2011a. EU Risk Management Plan Fassung 1.4
4. Sanofi Aventis 2011. Fachinformation Jevtana. Stand: Februar 2011
5. Sanofi Aventis 2011c. Deutsches Härtefallprogramm Study Number: Cabaz_C_05005 - Germany
6. Sanofi Aventis 2011d. Periodic Safety Update Report Zeitraum bis 16.06.2011, ca.5650 Patienten