

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

*Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>)*

Dendreon UK Limited

### **Modul 3 A**

*Behandlung von asymptomatischem oder minimal  
symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral),  
kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei  
männlichen Erwachsenen, bei denen eine  
Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	111

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Einteilung in prognostische Gruppen .....	15
Tabelle 3-2: Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms der Europäischen Urologenvereinigung .....	16
Tabelle 3-3: Geschätzte mediane Überlebenszeit von Patienten mit mCRPC .....	17
Tabelle 3-4: Aktuelle deutsche und europäische klinische Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit mCRPC .....	19
Tabelle 3-5: Bisher beobachtete und zukünftiger Zuwachs der jährlichen Neuerkrankungsrate und 10-Jahresprävalenz des Prostatakarzinoms (berechnete Werte kursiv) .....	30
Tabelle 3-6: Anzahl Sterbefälle und Patienten (Mittelwerte und Minimum-Maximumbereich) in der Zielpopulation .....	31
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	55
Tabelle 3-13: Berechnung GKV relevanter Preis für Sipuleucel-T .....	59
Tabelle 3-14: Berechnung GKV relevanter Preis für Diphenhydramin Hevert Ampullen, 17,5 mg, 10 Stück, N2 .....	60
Tabelle 3-15: Berechnung GKV relevanter Preis für Paracetamol .....	61
Tabelle 3-16: Berechnung GKV relevanter Preis für Goserelin .....	62
Tabelle 3-17: Berechnung GKV relevanter Preis für Buserelin .....	63
Tabelle 3-18: Berechnung GKV relevanter Preis für Leuprorelin .....	64
Tabelle 3-19: Berechnung GKV relevanter Preis für Triptorelin .....	65
Tabelle 3-20: Berechnung GKV relevanter Preis für Abarelix .....	66
Tabelle 3-21: Berechnung GKV relevanter Preise für Degarelix 120 mg und 80 mg .....	67
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie). In der folgenden Aufstellung sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Sipuleucel-T aufgeführt, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen .....	69

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	70
Tabelle 3-24: Grundpauschale Onkologe .....	71
Tabelle 3-25: Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung.....	71
Tabelle 3-26: Zusatzvereinbarung Onkologie und Labor.....	72
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population von insgesamt 19.724 Patienten (Bereich 13.510 – 25.938). In der folgenden Aufstellung sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Sipuleucel-T aufgeführt, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen. Diese Kosten fallen einmal pro Patient an.....	73
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	75
Tabelle 3-29: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung.....	91
Tabelle 3-30: Maßnahmen zur Risikominimierung nach der Zulassung .....	97
Tabelle 3-31: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans .....	98

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Modell der klinischen Stadien von Prostatakrebs.....	14
Abbildung 3-2: Herstellung von Sipuleucel-T (Provenge®).....	24
Abbildung 3-3: Die Kinetik der Tumorreaktion nach Behandlung mit einer aktiven Immuntherapie kann sich von der Tumorreaktion auf eine konventionelle zytotoxische Therapie unterscheiden.....	26
Abbildung 3-4: Flussdiagramm Studienselektion Epidemiologie .....	35

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APC	Antigen Presenting Cell (Antigenpräsentierende Zelle)
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
bzw.	Beziehungsweise
c.a.	Circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CT	Computertomographie
DDD	Defined Daily Dose
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
d.h	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Einkaufspreis
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration (US-Arzneimittelbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon

GPRD	General Practice Research Database
HAP	Herstellerabgabepreis
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KAEP	Krankenhausapothekeneinkaufspreis
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
max.	Maximal
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt	Mehrwertsteuer
n.b.	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAP-GM-CSF	Prostatic acid phosphatase (Prostata-spezifische saure Phosphatase) - Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell (mononukleäre Zellen des peripheren Blutes)
PCWG2	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSUR	Periodic safety update report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
s.o.	Siehe oben
TNM	Tumor, node, metastasis system (Tumorklassifikationssystem)
UE	Unerwünschte Ereignisse
UICC	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)

USA	United States of America
WBCs	White blood cells (Weiße Blutkörperchen/Leukozyten)
WIDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z.B.	Zum Beispiel
ZVK	Zentraler Venenkatheter

### 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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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.*

Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung von Sipuleucel-T (Provenge®) ist die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Zweckmäßige Vergleichstherapie zu Sipuleucel-T für dieses Anwendungsgebiet ist „das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation“. [1]

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie ist in diesem Zusammenhang „die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten“ zu verstehen. [1]

### 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*

Ein von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 14. Oktober 2013 statt (Vorgangsnummer: 2013-B-079). Darin wurde die in der Beratungsanforderung von Dendreon gestellte Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Sipuleucel-T (Provenge®) im oben genannten Anwendungsgebiet folgendermaßen beantwortet:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Provenge (Sipuleucel-T) zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierten (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist: das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation, oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation“. [1]

Dendreon wurde vom G-BA die freie Wahl unter den genannten Optionen eingeräumt. Gemäß § 5 Abs. 3 AM-NutzenV sei dabei zu beachten, dass bei Vorliegen von Evidenz unterschiedlicher Güte, direkt vergleichende Studien zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen sind. [1]

Zum Vergleich von Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>) gegenüber dem abwartenden Vorgehen liegen drei direkt vergleichende Studien vor. In allen drei placebo-kontrollierten Studien war während der Studienteilnahme die Einhaltung einer Testosteronkonzentration unter 50 ng/dl erforderlich, entweder mittels einer bilateralen Orchiectomie oder durch Gabe von LHRH-Analoga [2-4]. Dies entspricht dem im Rahmen dieses Anwendungsgebiets vom G-BA erklärten Verständnis der konventionellen Androgenentzugstherapie [1]. Demzufolge eignen sich diese drei Studien, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation abzuleiten.

Die kombinierte, maximale Androgenblockade wurde als mögliche Therapieoption genannt, falls es trotz der konventionellen Androgendeprivation zu einer Krankheitsprogression kommt. Hierzu existiert jedoch keine Empfehlung im Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Vielmehr wird in der deutschen S3-Leitlinie auf eine Aufklärung des Patienten dahingehend hingewiesen, dass es sich bei asymptomatischer progredienter Erkrankung um eine palliative Therapiesituation handelt, bei einer kombinierten Androgendeprivation zusätzliche Nebenwirkungen zu erwarten sind, und eine Überlebenszeitverlängerung nicht nachgewiesen sei. [5]

Am 18.12.2012 wurde die Indikation für Abirateronacetat (Zytiga<sup>®</sup>), das bis dahin für mCRPC-Patienten mit Progression während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie zugelassen war, um die Behandlung des chemo-naiven mCRPC erweitert. Damit ist Abirateronacetat im Anwendungsgebiet von Sipuleucel-T zugelassen. Abirateronacetat ist in dieser Indikation seit Januar 2013 auf dem deutschen Markt. Die Erfahrung in der praktischen Anwendung dieser Therapie in der Indikation des chemo-naiven mCRPC ist jedoch noch sehr begrenzt.

Dendreon stimmt der Festlegung des G-BA zu und übernimmt die vom G-BA präferierte Therapieoption abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Sipuleucel-T.

*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.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage zur Benennung und Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Sipuleucel-T wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2013-B-079) [1], die deutsche S3-Leitlinie zu Prostatakarzinom [5] sowie die Studienberichte der drei Zulassungsstudien von Sipuleucel-T [2-4] herangezogen. Da im vorliegenden Dossier keine Abweichung zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt, war keine zusätzliche Recherche notwendig.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-079. 11.12.2013.
2. Dendreon Corporation. Clinical Study Report. sipuleucel-T (APC8015). A randomized, double blind, placebo-controlled trial of immunotherapy with autologous antigen-loaded dendritic cells (Provenge®, APC8015) for asymptomatic, metastatic, hormone refractory prostate cancer D9902A. 01.06.2006.
3. Dendreon Corporation. Clinical Study Report. sipuleucel-T (APC8015). A randomized, double blind, placebo-controlled trial of immunotherapy with autologous antigen-loaded dendritic cells (Provenge®, APC8015) for asymptomatic, metastatic, hormone refractory prostate cancer D9901. 01.06.2006.
4. Dendreon Corporation. Clinical Study Report. sipuleucel-T (APC8015). A randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial of immunotherapy with autologous antigen presenting cells loaded with PA2024 (Provenge®, sipuleucel-T, APC8015) in men with metastatic androgen independent prostatic adenocarcinoma D9902B. 06.12.2013.
5. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [Online]. In: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2011 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OL1\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL1_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf).

### **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

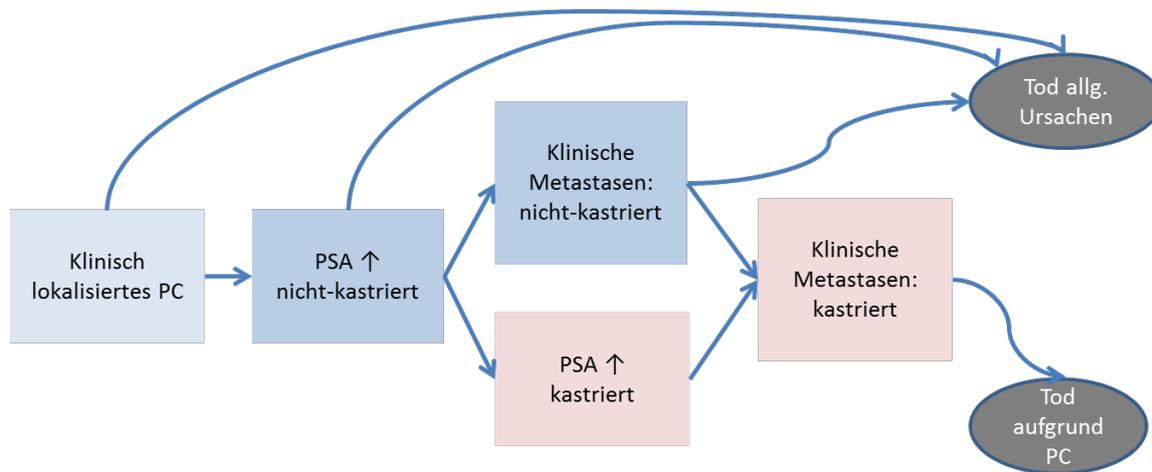
#### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Prostatakrebs ist bei Männern in Deutschland die häufigste Krebsart und nach Lungen- und Darmkrebs die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache [1]. Zu den gesicherten Faktoren, die die Entstehung begünstigen, gehören die männlichen Geschlechtshormone (Androgene), auch ein höheres Alter, familiäre Vorbelastung, Ethnie (schwarzafrikanische Abstammung>Europäer/weiße Nordamerikaner>Asiaten) und möglicherweise weitere Faktoren wie Lebensstil, Ernährung und Umwelt [2].

Prostatakrebs entsteht in den Zellen der Vorsteherdrüse des Mannes (Prostata), die an der Produktion der Samenflüssigkeit beteiligt ist. Nahezu alle Krebsarten der Prostata entstehen aus den Drüsenzellen, und über 95 % der Prostatakrebsarten werden als Adenokarzinom eingestuft [3]. In den meisten Fällen hat Prostatakrebs einen langsamen Verlauf [4]. Prostatatumore wachsen oftmals langsam und werden gelegentlich erst nach Jahrzehnten symptomatisch oder entdeckt; aktuelle Erkenntnisse sprechen dafür, dass nur ein relativ geringer Anteil aggressiv wird [5]. Das Fortschreiten der Erkrankung in klinischen Stadien vom lokalisierten Tumor zu fortgeschritteneren Stadien ist in Abbildung 3-1 dargestellt.



PSA: Serumspiegel von prostataspezifischem Antigen

Abbildung 3-1: Modell der klinischen Stadien von Prostatakrebs

(Quelle: Erstellt in Anlehnung an Scher et al., 2008[6].)

Wichtige Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom sind die TNM-Klassifikation sowie der Gleason-Score [7]. Die TNM-Klassifikation dient zur Stadieneinteilung von malignen Tumoren, wobei die Kategorie T für Tumor (Größe und Ausdehnung des Primärtumors), N für Nodes (Beteiligung der Lymphknoten) und M für Metastasen (Fernmetastasen) steht. Im Stadium T1 ist der Tumor klein und nicht tastbar, in T2 ist er auf die Prostata beschränkt und hat die Prostatakapself noch nicht durchbrochen, in T3 breitet er sich über die Prostatakapself aus und in T4 erfasst er benachbarte Strukturen. N1 zeigt den Befall benachbarter Lymphknoten an und M1 den Nachweis von Fernmetastasen [8]. Der Gleason-Score dient der histopathologischen Beurteilung. Tumorzellareale werden bezüglich ihres Entdifferenzierungsgrads mit Punkten von 1-5 bewertet und die Summe der häufigsten und der zweithäufigsten Art der Zellpopulation des Tumors wird gebildet. Folglich bewegt sich der Gleason-Score in einem Bereich von 2-10, wobei ein Wert von 2 die höchste Ähnlichkeit mit normalem Prostatagewebe und 10 den aggressivsten Tumor repräsentiert. Liegt der Gleason-Score über 7, ist die Prognose ungünstig [9]. Im Rahmen der Früherkennung ebenso wie für das Therapiemonitoring ist die Bestimmung des PSA (prostataspezifisches Antigen) von Bedeutung. Der PSA-Wert ist ein organspezifischer Marker und nicht spezifisch für das Prostatakarzinom. Die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms nimmt mit zunehmendem Serum-PSA-Wert zu. Ein PSA-Wert größer als 4ng/ml wird aufgrund bestehender Erfahrungen als abnormal und als möglicher Hinweis auf ein Prostatakarzinom angesehen, es gibt jedoch keinen allgemein akzeptierten Grenzwert. Der PSA-Wert kann auch erhöht sein, obwohl kein Prostatakarzinom vorliegt und umgekehrt [7,8,10].

Basierend auf TNM-Klassifikation, Gleason Score und PSA-Konzentration im Serum werden Prostatakarzinome in 5 Stadien mit zunehmendem Schweregrad (I-IV) eingeteilt, wobei

Stadium II in IIA und IIB unterteilt ist (Tabelle 3-1). Metastasierende Prostatakarzinome sind immer als Gruppe IV klassifiziert.

Tabelle 3-1: Einteilung in prognostische Gruppen

Gruppe	T	N	M	PSA (ng/mL)	Gleason score
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 and <20	≤6
	T2a,b	N0	M0	<20	≤7
IIB	T2c	N0	M0	Alle PSA - Level	Alle Scores
	T1-2	N0	M0	≥20	Alle Scores
	T1-2	N0	M0	Alle PSA - Level	≥8
III	T3a,b	N0	M0	Alle PSA - Level	Alle Scores
IV	T4	N0	M0	Alle PSA - Level	Alle Scores
	Alle Stadien	N1	M0	Alle PSA - Level	Alle Scores
	Alle Stadien	N0 oder N1	M1	Alle PSA - Level	Alle Scores

M: Metastase; N: Lymphknoten; PSA: prostata-spezifisches Antigen; T: Tumor.

**Quelle:** Heidenreich et al., 2013 [8]

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur im lokal begrenzten Stadium möglich. Das lokalisierte Prostatakarzinom (T1b-T2 N0 M0) kann durch eine radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie geheilt werden [4,7]. Bei ca. 20 bis 40 % der Patienten kommt es nach einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie der lokalisierten Erkrankung zu einer Krankheitsprogression, die anhand des PSA-Serumspiegels festgestellt wird [11]. Bei 30 bis 70 % dieser Patienten schreitet die Erkrankung innerhalb von 10 Jahren nach der lokalen Behandlung fort, und es kommt zur Metastasierung [11].

Da das Prostatakarzinom ein androgenabhängig wachsender Tumor ist, beinhaltet die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms nach chirurgischer Entfernung (Prostatektomie) oder Strahlentherapie des lokalisierten Tumorgewebes im Allgemeinen eine chirurgische (Orchiektomie) oder medikamentöse Kastration (Androgendeprivationstherapie, ADT). Patienten mit asymptomatischem, metastasierendem Prostatakarzinom erhalten eine ADT, um eine Krankheitsprogression und die Entstehung von progressionsbedingten Komplikationen zu verzögern. Patienten mit symptomatischen Metastasen erhalten eine ADT,

um Symptome zu lindern und die Folgen einer fortgeschrittenen Erkrankung zu mildern [8,12].

### Das kastrationsresistente Prostatakarzinom (CRPC)

Eine medikamentöse oder chirurgische Kastration kann anfänglich ein Ansprechen induzieren. Bei etwa 10-20% der Patienten jedoch schreitet die Krankheit innerhalb von fünf Jahren fort, was auf ein Stadium der Resistenz gegenüber medikamentöser oder chirurgischer Kastration hindeutet und mit einer wesentlich schlechteren Prognose einhergeht. Das kastrationsresistente Prostatakarzinom (CRPC), früher als hormonrefraktär oder androgenunabhängig bezeichnet, ist eine fortgeschrittene Form des Prostatakarzinoms, gekennzeichnet durch weitere Progression trotz eines Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau. Die meisten Patienten mit CRPC entwickeln schließlich Metastasen (mCRPC) [12-14].

Wesentliche Merkmale des CRPC gemäß der Definition der Europäischen Urologenvereinigung (European Association of Urology, EAU) sind in Tabelle 3-2 dargestellt [8].

Tabelle 3-2: Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms der Europäischen Urologenvereinigung

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testosteronspiegel im Serum auf Kastrationsniveau (Testosteron &lt;50 ng/dl oder &lt; 1,7 nmol/l)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drei konsekutive Anstiege von PSA im Abstand von einer Woche, die zu einem Anstieg von 50 % über den Tiefstwert führen, wobei PSA &gt; 2 ng/ml ist</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiandrogen-Entzug über mindestens vier Wochen für Flutamid und mindestens sechs Wochen für Bicalutamid*</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Anstieg trotz konsekutiver Hormonmanipulationen<sup>†</sup></li> </ul>

PSA: prostataspezifisches Antigen.

\*Zur Erfüllung der Kriterien für ein CRPC sollten entweder ein Antiandrogen-Entzug oder eine sekundäre Hormonmanipulation erfolgt sein, wenn die Patienten mit Antiandrogenen im Sinne einer maximalen Androgenblockade oder einer intensivierten Therapie nach PSA-Anstieg behandelt wurden und eine Behandlung mit Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH) erfolglos war.

<sup>†</sup>Progression oder Auftreten von zwei oder mehr Veränderungen in der Knochenszintigraphie oder Weichgewebeveränderungen nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) mit Lymphknoten von  $\geq 2$  cm Durchmesser.

Quelle: Heidenreich et al., 2013.[8]

Das **metastasierende CRPC (mCRPC)** wird im Allgemeinen dadurch diagnostiziert, dass bei Patienten mit einem Serum-Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau, sowohl ein Anstieg des Serum PSA-Levels als auch eine radiologische Tumorprogression vorliegt [8]. Metastasen können durch ein Becken-CT/MRT oder eine Knochenszintigraphie nachgewiesen werden [8]. Metastasen des Prostatakarzinoms treten am häufigsten in Knochen und insbesondere im Rumpfskelett auf. Allerdings können sie auch an anderen Stellen wie beispielsweise Lymphknoten vorkommen [15-18].

Mit **asymptomatischem oder minimal symptomatischem mCRPC** wird die Teilpopulation der mCRPC-Patienten bezeichnet, die keine oder nur minimale krebsbedingte Symptome aufweisen und zur Schmerztherapie keine Opioid-Analgetika benötigen.

Wenn Symptome auftreten (**symptomatisches mCRPC**), nimmt die Lebensqualität schnell ab, die vor allem durch Schmerzen, insbesondere Knochenschmerzen, beeinträchtigt ist, die eine der Hauptursachen der Morbidität bei Männern mit mCRPC darstellen [19,20]. Krebsbedingte Schmerzen, die von etwa 90% der Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom angegeben werden [21], beeinflussen Essfähigkeit, Schlaf und zwischenmenschliche Beziehungen [21]. Weitere Symptome im Zusammenhang mit der Progression von Knochenmetastasen sind pathologische Frakturen (Frakturen durch krankheitsgeschwächte Knochen) und Nervenkompressionen [17,22]. Patienten mit progredientem CRPC können auch unter Müdigkeit und Antriebslosigkeit, Angst und Depression, gastrointestinalen Beschwerden, Harnfunktionsstörungen sowie Ödemen und Schwäche der unteren Extremitäten leiden [19,23,24].

Patienten mit mCRPC weisen eine schlechte Prognose auf. Das mediane Überleben von Patienten mit asymptomatischem mCRPC beläuft sich, je nach Ausdehnung der Metastasen, schätzungsweise auf 18 bis 24 Monate (Tabelle 3-3). Das mediane Überleben sinkt bei symptomatischen Patienten auf 9 bis 16 Monate [11,14].

Tabelle 3-3: Geschätzte mediane Überlebenszeit von Patienten mit mCRPC

Krankheitslast	Medianes Überleben
Asymptomatische Metastasen (begrenzt)	Ca. 18–24 Monate
Asymptomatische Metastasen (ausgedehnt)	Ca. 18 Monate
Symptomatische Metastasen	Ca. 9-16 Monate

**Quelle:** Carles et al., 2012 [11]

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

**Therapeutischer Bedarf in der aktuellen klinischen Praxis****Begrenzte Behandlungsmöglichkeiten**

Die Behandlungsmöglichkeiten im Stadium des asymptomatischen oder minimal symptomatischen mCRPC sind laut den bisherigen Leitlinien beschränkt. Im Vordergrund steht das abwartende Vorgehen, eine Strategie, bei der erst bei einer symptomatischen Progression palliativ behandelt wird. Die zentrale Frage ist, wann nach Versagen einer Hormontherapie mit einer Chemotherapie begonnen werden soll. Aufgrund der Toxizität einer Chemotherapie werden diese Patienten in der Regel erst mit dieser Behandlungsoption therapiert, wenn sie symptomatisch sind. Es weist nichts darauf hin, dass der Beginn einer Chemotherapie in diesem Krankheitsstadium nutzbringend ist, es sei denn es gibt Anzeichen für eine rapide Krankheitsprogression. Zweitlinien-Hormontherapien konnten keine Überlebenszeitverlängerung in asymptomatischen und minimal symptomatischen Patienten zeigen [7,8,25-28].

Seit Ende 2012/Anfang 2013 ist Abirateronacetat auch für die Behandlung des chemo-naiven mCRPC verfügbar, hat für dieses Anwendungsgebiet jedoch überwiegend noch nicht Aufnahme in die Leitlinien gefunden. Tabelle 3-4 fasst die Empfehlungen der deutschen und zweier Europäischer Leitlinien zusammen.

Tabelle 3-4: Aktuelle deutsche und europäische klinische Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit mCRPC

Empfehlende Stelle	Empfehlung
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S3-Leitlinie (Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms) [7]	<p>Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit <b>asymptomatischer</b> Erkrankung, bei denen es unter einer medikamentösen Kastration zur Progression kommt, kann ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung einer antiandrogenen Therapie oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. Die Auswirkungen einer Beendigung der ADT sind bisher unzureichend untersucht. [Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 4 (Expertenkonsens)]</li> <li>• Patienten mit asymptomatischer Erkrankung, bei denen es unter einer antiandrogenen Therapie zur Progression kommt, kann eine Chemotherapie angeboten werden; es wurde keine Verlängerung des Überlebens gegenüber einem Beginn der Chemotherapie beim Auftreten von Symptomen nachgewiesen. [Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 4 (Expertenkonsens)]</li> <li>• Patienten mit einer <b>symptomatischen</b> progredienten Erkrankung unter einer medikamentös induzierten Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte als Erstlinientherapie Docetaxel in Kombination mit Prednisolon angeboten werden [Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+]</li> </ul>
Europäische Urologenvereinigung (EAU) 2013 [8]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Androgendeprivationstherapie sollte unbefristet fortgesetzt werden</li> <li>• Zu den Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit progredienter Erkrankung nach Androgendeprivation zählen ein Antiandrogen-Entzug, die zusätzliche Gabe von Antiandrogenen, Antiandrogen-Ersatz, Östrogen-Präparate, adrenolytische Wirkstoffe und neue Therapieansätze</li> <li>• Es kann keine klare Empfehlung für ein Medikament ausgesprochen werden [Grad A] Der Behandlungszeitpunkt nach antiandrogener Therapie ist beim mCRPC weiterhin nicht eindeutig geklärt.</li> <li>• Sofern verfügbar sollte Sipuleucel-T vermutlich frühzeitig gegeben werden.</li> <li>• Bei symptomatischen Patienten sollte umgehend mit der Chemotherapie begonnen werden. Medikament der Wahl ist Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen, da es eine signifikante Verlängerung des Überlebens erzielt. [Grad A]</li> <li>• Seit Verfügbarkeit von Abirateronacetat stellt sich die Frage einer Chemotherapie oder Hormontherapie. Abirateronacetat kann eine Option sein, es muss jedoch berücksichtigt werden, dass einer der beiden koprimary Endpunkte nicht erreicht wurde. [Grad A]</li> </ul>
Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) 2013 [29]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen ein mCRPC entsteht, sollten die Androgensuppression fortsetzen und für weitere Hormonbehandlungen in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit initial schlechtem Ansprechen auf Hormone oder starker Symptomatik könnte eher eine Chemotherapie in Frage kommen. Bei Patienten, bei denen es nach Docetaxel zur Progression kommt, sollte eine Behandlung mit Abirateronacetat oder Enzalutamid diskutiert werden, sofern diese nicht zuvor gegeben wurden.</li> <li>• Bei symptomatischer, kastrationsresistenter Krankheit sollte Docetaxel (dreiwöchentliches Schema) in Betracht gezogen werden; wenn Docetaxel kontraindiziert ist, kann Mitoxantron gegeben werden</li> </ul>

CRPC: kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Laut der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom (2011) wird Patienten mit **asymptomatischer Erkrankung**, bei denen es unter Androgendeprivation zur Progression kommt, ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation angeboten (Empfehlungsgrad 0, Evidenzniveau 4) [7]. Ihnen kann auch eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden, für die jedoch keine Verlängerung des Überlebens nachgewiesen wurde (Empfehlungsgrad 0, Evidenzniveau 1-3) [7]. Patienten mit asymptomatischer, progredienter Erkrankung kann auch eine Chemotherapie angeboten werden, wobei eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei Beginn einer Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen nicht erwiesen ist (Empfehlungsgrad 0, Evidenzniveau 4) [7].

In ihren Leitlinien von 2013 empfiehlt die Leitlinien-Arbeitsgruppe der ESMO, dass mCRPC-Patienten die ADT beibehalten und für weitere Hormontherapien in Betracht gezogen werden sollen. Eine Chemotherapie kann bei asymptomatischen Patienten noch aufgeschoben werden, da der Überlebensvorteil bei den asymptomatischen (oder minimal symptomatischen) Patienten ähnlich dem der symptomatischen Patienten ist. Chemotherapie wird also bei symptomatischen mCRPC Patienten mit gutem Performance Status empfohlen. Sie kann aber auch bei asymptomatischen Patienten mit rasch progredienter Krankheit in Betracht gezogen werden [29].

In der EAU-Leitlinie zum Prostatakarzinom (März 2013) heißt es, dass keine eindeutige Empfehlung für die wirksamste Behandlung nach antiandrogener Therapie (Hormon- oder Chemotherapie) abgegeben werden kann, da keine eindeutigen Prognosefaktoren vorliegen [8]. Die hormonelle Therapie mit Abirateronacetat gilt als sinnvolle Option, obgleich darauf hingewiesen wird, dass einer der koprimären Endpunkte nicht erreicht wurde [8,30]. Sipuleucel-T wird als Option empfohlen, die frühzeitig eingesetzt werden kann, sofern es verfügbar ist [8]. Im Gegensatz zur symptomatischen Erkrankung, bei der eine Chemotherapie umgehend begonnen werden muss, ist der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bei asymptomatischen Patienten nicht eindeutig festgelegt. Er muss im Einzelfall bestimmt werden [8].

Bei Männern mit **symptomatischem mCRPC** sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Wichtige Leitlinien empfehlen bei der symptomatischen Erkrankung die Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel [7,8,29].

Die Autoren der aktualisierten TAX327-Studie aus dem Jahr 2008 [31], in der bei Patienten mit mCRPC die beiden Chemotherapeutika Docetaxel und Mitoxantron gegeneinander verglichen wurden, geben ebenfalls an, dass es nicht sicher ist, wann bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Patienten mit der Chemotherapie begonnen werden soll [32]. Sie empfehlen, diesen Patienten klinische Studien ohne zytotoxische Wirkstoffe anzubieten, bevor eine Chemotherapie begonnen wird [32].

Während Patienten mit symptomatischer Erkrankung (Patienten, die wegen krankheitsbedingter Schmerzen Opioid-Analgetika benötigen) Chemotherapie (Docetaxel) erhalten sollten, besteht weitgehende Einigkeit darüber, dass ein Nutzen für den Beginn der Chemotherapie bei Patienten mit asymptomatischem und minimal symptomatischem mCRPC nicht nachgewiesen ist.

Abirateronacetat ist ein systemischer CYP17-Inhibitor, der als selektiver Inhibitor der Androgen-Biosynthese wirkt (fortschrittliche Form der ADT, auch als "Hyperkastration" bezeichnet) [33]. Abirateronacetat wurde nun auch für die Anwendung beim asymptomatischen oder leicht symptomatischen mCRPC zugelassen, wenn die Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (d. h. vor Gabe von Docetaxel) [34]. Abirateronacetat zeigte ein verbessertes Gesamtüberleben mit einem im Vergleich zu Placebo um 25% verringertes Todesrisiko (HR 0,752, 95% CI, 0,606-0,934,  $p = 0,0097$ ), das präspezifizierte Signifikanzniveau von  $p \leq 0,001$  konnte jedoch nicht erreicht werden [34]. Somit ist vor der Gabe von Docetaxel Sipuleucel-T eine essentielle Behandlungsoption für Patienten mit asymptomatischem und minimal symptomatischem mCRPC, die mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens einhergeht.

### **Hohe Belastung durch behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse**

Wenn Patienten für die zytotoxische Therapie mit Docetaxel oder die sekundäre Antiandrogentherapie mit Abirateronacetat in Frage kommen, gehen die verfügbaren Behandlungen mit einigen schweren (Grad 3-4) unerwünschten Ereignissen (UE) und hohen Abbruchquoten einher. Außerdem können die Nebenwirkungen dieser Behandlungen die Lebensqualität negativ beeinflussen [35,36]. Die häufigsten UE 3.-4. Grades (angegeben bei mindestens 4 % der Patienten) bei Patienten, die mit Docetaxel/Prednison behandelt werden, sind Neutropenie (32 %), Müdigkeit (5 %), Anämie (5 %) und Neuropathien (4 %) [37]. Bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt werden, sind die häufigsten UE 3.-4. Grades ein niedriger Kaliumspiegel (4 %) und Hypertonie (2 %) [34]. Weitere UE 3. Grades sind Harnwegsinfektionen, ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase, Hypertonie, ein Anstieg der Aspartat-Aminotransferase und Frakturen (jeweils 2 %); bei jeweils 1 % der Patienten traten periphere Ödeme, Herzversagen und Vorhofflimmern auf. UE 4. Grades, die ebenfalls bei Patienten angegeben wurden, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, waren periphere Ödeme, ein niedriger Kaliumspiegel im Blut, Harnwegsinfekte, Herzversagen und Frakturen (jeweils <1 %) [34].

Zudem wurde eine erhebliche Anzahl an Warnhinweisen für Docetaxel und Abirateronacetat herausgegeben. Docetaxel geht mit einem erhöhten behandlungsbedingten Mortalitätsrisiko, schweren Neutropenien, Überempfindlichkeitsreaktionen und Flüssigkeitsretentionen einher [37]. Diese Ereignisse erfordern möglicherweise ein Absetzen der Behandlung [37]. Bei der Behandlung mit Docetaxel kann es außerdem zu einer akuten myeloischen Leukämie, Hautreaktionen, neurologischen Reaktionen (z.B. Parästhesie, Dysästhesie und Schmerzen) und einer Schwäche kommen [37]. Bei Abirateronacetat kam es zu vermehrten Fällen von

schwerer Herzinsuffizienz und Nebenniereninsuffizienz. Für Abirateronacetat wurde eine Hepatotoxizität berichtet, die ein Absetzen der Behandlung erfordert [34].

Eine weitere Einschränkung bei der Behandlung mit Abirateronacetat/Prednison ist die Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Patientencompliance, da es sich um eine zweimalige tägliche orale Gabe mehrerer Tabletten handelt, deren Sicherheit durch Mahlzeiten beeinflusst werden kann. Wirksamkeit und Sicherheit von Abirateronacetat/Prednison können durch mehrere potenzielle Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln ebenfalls beeinflusst werden [34]. Darüber hinaus werden alle oben genannten Präparate über einen längeren Zeitraum in mehreren Therapiezyklen verabreicht.

Bei der Therapie mit Docetaxel und Abirateronacetat ist die gleichzeitige Gabe von Corticosteroiden erforderlich [34,37], die zusätzlich zum Nebenwirkungsprofil dieser mCRPC-Behandlungen beitragen können. Bei jeder Gabe von Docetaxel muss eine Prämedikation mit Corticosteroid erfolgen, um den Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen zu mildern [34,37] und um Inzidenz und Ausprägung der Flüssigkeitsretention bei Patienten zu senken, die Docetaxel erhalten [37]. Während der Therapie mit Abirateronacetat wird Prednison zweimal täglich oral gegeben, um das Risiko von Symptomen einer hohen Konzentration an Mineralocorticoiden zu senken [34].

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass bei Patienten, die Docetaxel und Abirateronacetat erhalten, aufgrund des erheblichen Risikos an spezifischen UE eine häufige Überwachung erforderlich ist [34,37], die für Patienten und Gesundheitssystem zusätzliche Belastungen darstellen.

### **In der aktuellen klinischen Praxis werden zytotoxische Chemotherapien verabreicht, obwohl einige mCRPC-Patienten keine oder nur minimale Symptome haben**

Trotz des hohen Nebenwirkungsrisikos und einer fehlenden eindeutigen Empfehlung beim asymptomatischen mCRPC berichtet ein Großteil der Urologen und Onkologen über den Einsatz einer Erstlinientherapie mit zytotoxischer Chemotherapie [38]. 82 % der deutschen Urologen (n=33), die 2009 im Rahmen einer Studie befragt wurden [38], gaben an, zur Behandlung von asymptomatischen mCRPC-Patienten eine zytotoxische Chemotherapie als Erstlinientherapie einzusetzen. Dies sind mehr als in jedem anderen befragten europäischen Land. Der Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie in diesem klinischen Umfeld ist jedoch problematisch, da sie bei mehr Patienten mit einer Verschlechterung als mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist. In einer Untersuchung der Chemotherapie bei mCRPC-Patienten ohne wesentliche Schmerzen bei Baseline, die alle drei Wochen Docetaxel, wöchentlich Docetaxel oder wöchentlich Mitoxantron erhielten [31], war die Lebensqualität bei 18,8 %, 18,5 %, bzw. 10,3 % besser, wohingegen sie sich bei 31,5 %, 43,2 % bzw. 28,8 % verschlechterte [31]. Diese Ergebnisse sowie der häufige Einsatz der Chemotherapie in Deutschland sprechen dafür, dass die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem mCRPC erweitert werden müssen. Diese

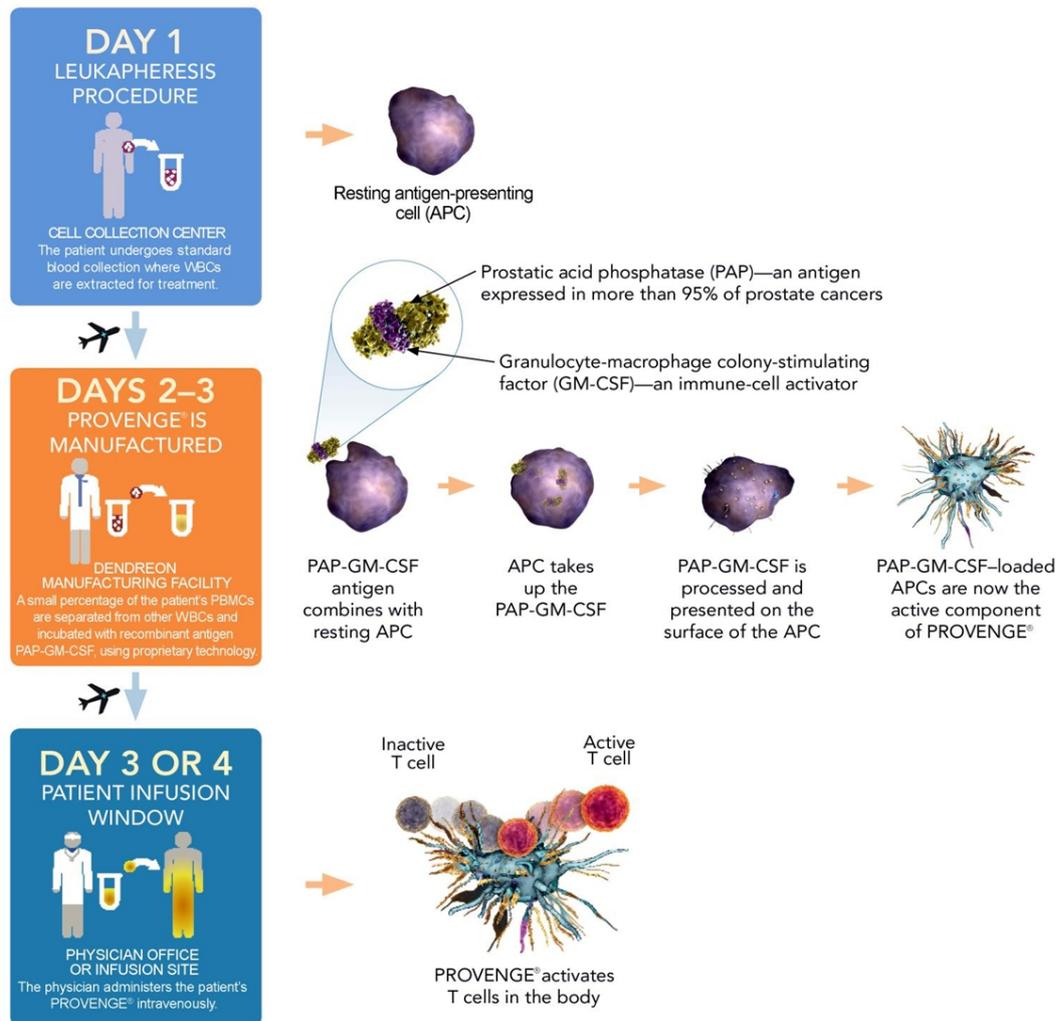
Patienten benötigen Therapien, die nicht nur hochwirksam sind, sondern auch ein akzeptables Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil aufweisen und die Überlebenszeit bei Erhalt der Lebensqualität verlängern.

### **Sipuleucel-T bedeutet eine wesentliche Verbesserung der Behandlung von asymptomatischem und minimal symptomatischem mCRPC (nicht viszeral)**

Derzeit gibt es aufgrund der erheblichen Verträglichkeits- und Sicherheitsprobleme [31,34] keinen Hinweis dafür, dass das Behandlungsergebnis durch den Beginn einer Chemotherapie bereits vor dem symptomatischen Stadium verbessert werden kann [24,26]. Diese Situation stellt sich bei Patienten, bei denen die Erkrankung Symptome hervorruft, anders dar. Für sie ist die Chemotherapie klinisch indiziert [8]. Bei Patienten, bei denen das mCRPC symptomatisch wird, kommt es in der Regel zu einer raschen Verschlechterung und zu beeinträchtigenden Symptomen. Ihre Überlebenszeit ist trotz der verfügbaren Therapien begrenzt [20,36,39]. Es besteht daher ein Bedarf an neuen Therapien, die den Verlauf des mCRPC verändern und das Überleben der Patienten verlängern können.

**Provenge<sup>®</sup> (Sipuleucel-T)** ist für die Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral) CRPC bei männlichen Erwachsenen indiziert, bei denen die Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist [40]. Als Therapie, die auf das Immunsystem abzielt, ermöglicht Sipuleucel-T eine wesentliche Erweiterung der bisherigen klinischen Behandlungspfade, die auf antiandrogenen Therapien und zytotoxischen Wirkstoffen beruhen, sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens [41-43]. Von Vorteil ist ebenfalls, dass der Einsatz von Sipuleucel-T weitere Therapien nicht ausschließt [8]. Dieser Sachverhalt wird durch die kürzlich veröffentlichte Leitlinie der Europäischen Urologenvereinigung (EAU) [8] gestützt, die den frühen Einsatz von Sipuleucel-T als Behandlungsoption für die Behandlung des asymptomatischen mCRPC vor der Gabe von Docetaxel empfiehlt.

Sipuleucel-T stellt eine Innovation dar, die die Behandlung des mCRPC diversifiziert. Anders als herkömmliche Behandlungen (z.B. zytotoxische Chemotherapien und Hyperkastrationswirkstoffe wie Abirateronacetat) besitzt Sipuleucel-T einen speziellen Wirkmechanismus und hinterlässt eine individuelle, zelluläre und humorale Immunität, die über die Dauer der Verabreichung hinaus anhält [44]. Jede Dosis wird durch Aktivierung von autologen, peripheren, mononukleären Blutzellen, inklusive antigenpräsentierende Zellen, mit einem Fusionsprotein hergestellt, das PAP (Antigen, das beim Adenokarzinom der Prostata exprimiert wird) und GM-CSF (Immunzellaktivator) enthält (Abbildung 3-2) [44].



Obere Zeile: durch Leukapherese gewonnene autologe PBMC  
Mittlere Zeile: Ex-vivo-Herstellung von APC mit PAP-GM-CSF

Untere Zeile: Induktion des Immunsystems *in vivo*

APC: antigenpräsentierende Zelle; PAP-GM-CSF: prostataspezifische saure Phosphatase und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor; PBMC: periphere, mononukleäre Blutzelle; WBC: weiße Blutkörperchen

Abbildung 3-2: Herstellung von Sipuleucel-T (Provenge®)

(Quelle: Dendreon.)

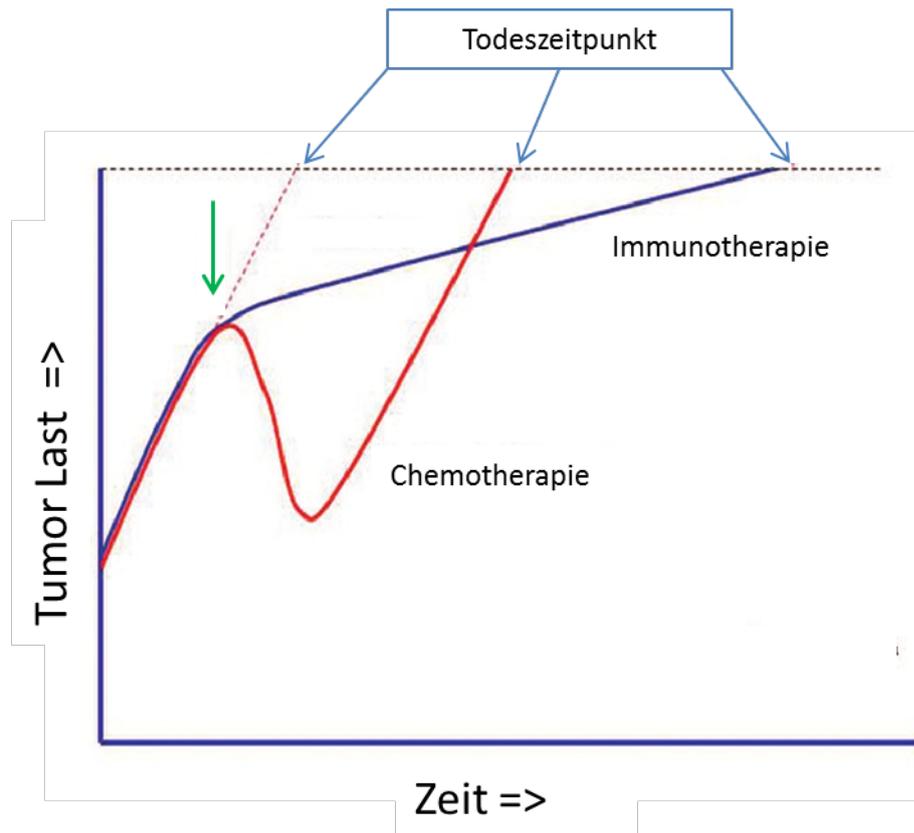
Eine Dosis wird etwa alle zwei Wochen verabreicht, so dass die gesamte Therapie in ca. einem Monat abgeschlossen ist. Diese neue patientenspezifische Immuntherapie, die das körpereigene Immunsystem nutzt, um eine Immunreaktion gegen Prostatakrebs hervorzurufen, verlängert die mediane Gesamtüberlebenszeit wie in der Zulassungsstudie IMPACT gezeigt um 4,1 Monate [42]. Die antigenspezifische Immunreaktion korrelierte in der pivotalen Sipuleucel-T-Studie mit der Verlängerung der Überlebenszeit. Dies ist ein Hinweis dafür, dass der Mechanismus, der der Verlängerung des Gesamtüberlebens durch

Sipuleucel-T zugrunde liegt, die antigenspezifische Immunaktivierung ist [44]. In der Zulassungsstudie IMPACT der Phase III ging Sipuleucel-T mit einer Risikoreduktion für die Gesamtmortalität um 22 % gegenüber Placebo einher (HR: 0,78, 95%-KI: 0,61–0,98) [42]. In dieser Studie war die Risikoreduktion für das Gesamtüberleben von Patienten, die mit Sipuleucel-T behandelt wurden und eine antigenspezifische Immunreaktion aufwiesen, deutlich höher als bei Patienten, die keine Immunreaktion auf Sipuleucel-T aufwiesen (HR: 0,47; 95%-KI: 0,29–0,78).

Wichtig ist auch, dass die Therapie aufgrund des speziellen, personalisierten Wirkmechanismus von Sipuleucel-T gut verträglich ist; das körpereigene Immunsystem des Patienten wird speziell gegen die von Krebszellen exprimierte Antigene angeregt [45]. Im EPAR für Sipuleucel-T ist erwähnt, dass die Behandlung “als weniger toxisch gilt als andere Therapien (Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel und Cabazitaxel), die derzeit für die Behandlung von Patienten mit mCRPC zugelassen sind” [46]. Die Therapie hat, unter Berücksichtigung von Behandlungsdauer, Sicherheitsprofil und zusätzlichen stationären Behandlungen, keine negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität [47].

Die Immuntherapie mit Sipuleucel-T greift auf andere Weise in das Tumorwachstum ein als zytotoxische Wirkstoffe und hält nach Abschluss der Behandlung länger an [48,49]. Zytotoxische Wirkstoffe gehen bald nach der Verabreichung mit einer schnellen Reduktion der Tumorlast einher. Anschließend stellt sich jedoch die Wachstumskinetik wie vor der Gabe wieder ein. Sie weisen einen schnellen Wirkungseintritt auf, greifen jedoch nur während der Gabe in das Tumorwachstum ein (

Abbildung 3-3, rote Linie). Die Immuntherapie (Abbildung 3-3, blaue Linie) benötigt zur Induktion der Immunreaktion nach der Verabreichung Zeit, kann jedoch das Tumorwachstum auch nach Abschluss der Gabe über eine gewisse Zeit verlangsamen. Aufgrund des verzögerten Eintritts der vollen therapeutischen Wirkung zeigen Immuntherapien wie Sipuleucel-T möglicherweise keine rasche Tumorreaktion und beeinflussen möglicherweise auch nicht die Dauer bis zur Krankheitsprogression [48,49]. Der Nutzen der Immuntherapie liegt nicht in der schnellen Reduktion der Tumorlast, sondern in der tumorhemmenden Immunreaktion, zu der auch eine Reaktion des Immungedächtnisses zählt, die nachweislich auch Monate nach der Gabe von Sipuleucel-T andauern kann [11].



Blaue Linie: Tumorwachstumskinetik nach einer Immuntherapie

Rote Linie: Tumorwachstumskinetik nach einer zytotoxischen Therapie

Grüner Pfeil: Behandlungszeitpunkt mit einem aktiven immuntherapeutischen Impfstoff oder einer zytotoxischen Therapie;

Abbildung 3-3: Die Kinetik der Tumorreaktion nach Behandlung mit einer aktiven Immuntherapie kann sich von der Tumorreaktion auf eine konventionelle zytotoxische Therapie unterscheiden

(Quelle: Adaptiert in Anlehnung an Madan 2010 [49])

Sipuleucel-T stellt einen erheblichen Fortschritt für die Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen mCRPC dar, weil es die erste nicht zytotoxische, nicht hormonelle Therapie mit einem **nachgewiesenen Überlebensvorteil** ist. Das Gesamtüberleben, definiert als Dauer von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, ist in onkologischen Studien der Goldstandard, der vom CHMP und von der US-Arzneimittelbehörde (FDA) anerkannt ist [50-52]. Ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben ist klinisch bedeutsam und seriös [50,52]; ein glaubhaft belegter Effekt auf das Überleben gilt als überzeugendstes Ergebnis einer onkologischen klinischen Studie [50]. Der CHMP empfiehlt in konfirmatorischen Studien der Phase III von Immuntherapien gegen Krebs eine Priorisierung des Gesamtüberlebens [50]. Sipuleucel-T ist der erste immuntherapeutische Wirkstoff, für den bei der Behandlung des mCRPC eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen wurde, und es ist die erste Immuntherapie, die in einer

Intent-to-treat-Analyse in jeder randomisierten Studie für solide Tumore eine Überlebensverlängerung ergeben hat.

Darüber hinaus ergab eine gemeinsame Analyse von Daten über Sipuleucel-T aus drei Studien der Phase III mit Männern mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem mCRPC einen Trend in Richtung **Verzögerung des Schmerzeintritts** gegenüber Placebo, der sechs Monate nach der ersten Gabe von Sipuleucel-T beginnt [53]. Nach einem Jahr waren 39 % der Patienten und 19 % der Placebo-Patienten schmerzfrei. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Sipuleucel-T sich positiv auf die Schmerzen als Endpunkt auswirkt, der für die Lebensqualität der Patienten äußerst bedeutsam ist.

Darüber hinaus schließt Sipuleucel-T den Einsatz anderer Behandlungsarten (Chemotherapien oder sekundäre antiandrogene Therapien) nach einer Krankheitsprogression nicht aus. Die aktuellen EAU- und NCCN-Leitlinien empfehlen beim asymptomatischen oder minimal symptomatischen mCRPC Sipuleucel-T, bevor eine konventionelle zytotoxische Chemotherapie klinisch indiziert ist [8,27]. Laut beiden Leitlinien beeinflusst die Gabe von Sipuleucel-T die Wahl der verfügbaren anschließenden Therapien des mCRPC nicht. Darüber hinaus kann Sipuleucel-T gleichzeitig mit einer ADT eingesetzt werden [8,27].

Somit stellt Sipuleucel-T einen wesentlichen Paradigmenwechsel der aktuellen Therapie dar, denn es ermöglicht Patienten mit asymptomatischem und minimal symptomatischem mCRPC eine gut verträgliche, wirksame Therapie zur Lebensverlängerung.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral) kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen ohne vorangegangene Chemotherapie wurden (wie in Kapitel 3.2.6. beschrieben) zwei bibliografische Literatursuchen durchgeführt. Suche 1 beabsichtigte die Identifizierung von Daten zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland ganz allgemein (d.h. stadien- und vorbehandlungsunspezifisch) ab dem Jahr 2003 und ergab insgesamt 32 Publikationen, die Daten zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland lieferten. Die zweite Suche, welche die Ermittlung von Daten zur Epidemiologie

des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (vorbehandlungs- und länderunspezifisch) ab dem Jahr 2008 zum Ziel hatte, ergab 4 Publikationen, die Daten zur Epidemiologie des (kastrationsresistenten) Prostatakarzinoms erbrachten.

Alle diese Publikationen machen keine direkten Angaben über Inzidenz und Prävalenz des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral) kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in Deutschland.

In Suche 1 (Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland) wurden 22 Artikel identifiziert, die Angaben zum Prostatakarzinom im Allgemeinen darstellen aber keine der Zielpopulation entsprechende Unterteilung zum Krankheitsstadium vornehmen [54-75]. Auswertungen zur Häufigkeit des Prostatakarzinoms basierend auf Krebsregisterdaten wurden für Regensburg [76], Schleswig-Holstein [77], Saarland [78], den Regierungsbezirk Münster [79] und Bayern [80] durchgeführt. Diese Untersuchungen lieferten z.T. Angaben zur Stadienverteilung gemäß TNM (UICC) und Gleason-Score bei Patienten, die mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert wurden. Eine weitere Differenzierung der Stadien (z.B. in asymptomatisch oder symptomatisch) konnte aus diesen Publikationen nicht entnommen werden. In einer Untersuchung an Männern (Einschlusskriterium: PSA-Wert von  $\leq 4,0$  ng/mL und unverdächtigem rektalem Befund), die im Zeitraum von 1997 bis 2005 zwecks Prostata-Biopsie an das Universitätsspital Hamburg überwiesen worden sind, wurde die Korrelation zwischen PSA-Wert und Prostatavolumen bestimmt [81]. Im Weiteren wurden standardisierte prostatakarzinombedingte Todesraten [82] sowie 5- und 10 Jahres Überlebenszeiten von Patienten berechnet, die in einem frühen Krankheitsstadium (Stadium I und II) diagnostiziert wurden [83,84]. In einem Kongressabstrakt [85] wurde auf Grundlage einer Querschnittstudie der Anteil von Knochenmetastasen in einer CRPC Population bestimmt, aber keine Angaben zum mCRPC dargestellt.

Die zweite Suche zur Epidemiologie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms lieferte eine Übersichtsarbeit mit allgemeinen Angaben zur altersspezifischen Mortalität in verschiedenen Ländern Europas und in den USA [4]. Drei Publikationen aus dieser Suche lieferten Ergebnisse zur Epidemiologie des (metastasierenden) kastrationsresistenten Prostatakarzinoms: Zum Einen gibt eine Auswertung der Datenbank von Allgemeinpraxen des Vereinigten Königreichs (GPRD) Aufschluss über die Inzidenz und Prävalenz des nicht-metastasierenden und metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, die im Zeitraum zwischen 1999 und 2009 diagnostiziert wurden [86]. Im Weiteren wurden in einem systematischen Review Prävalenzschätzungen des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms und der Metastasierungsrate ausgehend von CRPC dargestellt [14]. Eine Schwedische Kohortenstudie beschreibt, ausgehend von Männern, die in einem frühen (lokalisierten) Tumorstadium diagnostiziert wurden, den Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von mehr als 30 Jahren und berechnete daraus die jährliche Metastasierungs- und Mortalitätsrate [87].

Obwohl in den identifizierten Artikeln einzelne Aspekte zum Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms gefunden wurden, können aus den beiden Literatursuchen keine quantitativen Angaben abgeleitet werden, die eine Schätzung der Inzidenz und Prävalenz zur Zielpopulation von Sipuleucel-T ermöglicht.

Im Anwendungsgebiet des mCRPC wurden bereits Recherchen zur Inzidenz und Prävalenz im Rahmen von Nutzenbewertungen durchgeführt. Sipuleucel-T ist indiziert zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral) kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist [40]. Demzufolge entsprechen die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in Deutschland sowie die daraus hervorgehende Anzahl der Patienten in dieser Zielpopulation der Patientenpopulation innerhalb des neuen Anwendungsgebietes von Abirateronacetat, zu dem bereits ein Beschluss des G-BA vorliegt.

In seinem Beschluss über eine Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie vom 4. Juli 2013 zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) legte der G-BA aufgrund der bestehenden Unsicherheit bezüglich der Daten zur Ermittlung der Zielpopulation die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) in einer Spanne von 15.000 bis 28.800 Patienten fest [88].

Wie anhand der durchgeführten systematischen Suche aufgezeigt wurde, konnten zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des mCRPC in Deutschland keine aktuelleren Datenquellen identifiziert werden. Insofern ist davon auszugehen, dass der oben genannte Bereich von ca. 15.000 bis 28.800 Patienten in der Zielpopulation weiterhin gültig ist (mit einem Mittelwert von 21.900).

*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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Auf der Grundlage der vom Robert Koch Institut publizierten Neuerkrankungsrate für den Zeitraum von 2000 bis 2010 wird davon ausgegangen, dass die Zunahme der Prostatakrebsinzidenz bei ca. 3,5% pro Jahr liegt [89]. Ausgehend von 65.831 Männern, die im Jahr 2010 [89] eine Prostatakarzinomdiagnose erhielten, würde sich auf der Grundlage dieser Zuwachsrate die Inzidenz bis 2019 auf 89.686 Männer erhöhen (Tabelle 3-5).

Ausgehend von der Prävalenzentwicklung seit 1990 lässt sich die weitere Entwicklung der 10-Jahresprävalenz abschätzen. So hat das Robert Koch Institut eine Zunahme der 10-Jahresprävalenz zwischen 1990 und 2004 von +164% festgestellt [90]. Umgerechnet pro Jahr entspricht dies einer Zunahme der Prävalenz von durchschnittlich +7,2%. Angewandt auf die 10-Jahresprävalenz von 325.600 Männern in 2004 entspricht dies im Jahr 2019 ca. 921.304 Männern, die innerhalb der letzten 10 Jahre eine Prostatakarzinomdiagnose erhalten haben.

Tabelle 3-5: Bisher beobachtete und zukünftiger Zuwachs der jährlichen Neuerkrankungsrate und 10-Jahresprävalenz des Prostatakarzinoms (berechnete Werte kursiv)

Jahr	Jährliche Neuerkrankungsrate	10-Jahresprävalenz
2004	57.635	325.600
2005	58.791	<i>348.979</i>
2006	61.496	<i>374.036</i>
2007	64.471	<i>400.893</i>
2008	64.245	<i>429.678</i>
2009	64.962	<i>460.529</i>
2010	65.831	<i>493.596</i>
2011	<i>68.132</i>	<i>529.037</i>
2012	<i>70.514</i>	<i>567.023</i>
2013	<i>72.979</i>	<i>607.737</i>
2014	<i>75.530</i>	<i>651.373</i>
2015	<i>78.170</i>	<i>698.143</i>
2016	<i>80.902</i>	<i>748.271</i>
2017	<i>83.730</i>	<i>801.999</i>
2018	<i>86.657</i>	<i>859.584</i>
2019	<i>89.686</i>	<i>921.304</i>

Aufgrund des zuvor festgestellten Fehlens von epidemiologischen Langzeitdaten zum asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral) kastrationsresistenten Prostatakarzinom, ist die Zuwachsrate der Inzidenz und Prävalenz über die nächsten 5 Jahre schwer abschätzbar. Auf Grundlage der jährlichen Zunahme der prostatakarzinombedingten Sterberate wird im Folgenden versucht, die zukünftige Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz in der Zielpopulation zu schätzen.

Die über den Zeitraum von 1998 bis 2011 beobachtete Zunahme der prostatakarzinombedingten Sterbefälle von ca. 17% [89], lässt eine mittlere Steigerung der jährlichen Mortalität von ca. 1,2% erwarten. Die Zunahme der Sterbefälle und der Anzahl GKV- versicherten Patienten über die nächsten 5 Jahre ist in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Anzahl Sterbefälle und Patienten (Mittelwerte und Minimum- Maximumbereich) in der Zielpopulation

Jahr	Anzahl Sterbefälle aufgrund eines Prostatakarzinoms	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation
2013	13.644	21.900 (15.000 – 28.800)
2014	13.808	22.162 (15.179 – 29.144)
2015	13.973	22.427 (15.361 – 29.493)
2016	14.140	22.695 (15.544 – 29.845)
2017	14.309	22.966 (15.730 – 30.202)
2018	14.480	23.240 (15.918 – 30.563)
2019	14.653	23.518 (16.108 – 30.928)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sipuleucel-T (Provenge®)	22.162 (15.179 – 29.144)	19.724 (13.510 - 25.938)

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. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben wurden keine aktuelleren epidemiologischen Daten identifiziert. Für die Festlegung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation und der Unsicherheit, die dieser Schätzung zugrunde liegt, wird auf den G-BA Beschluss zum neuen Anwendungsgebiet von Abirateronacetat [88] aus dem Jahr 2013 zurückgegriffen. Die Anzahl Patienten in der Zielpopulation für 2014 wurde auf Grundlage der mittleren Zunahme der jährlichen Mortalität geschätzt (s. 3.2.3). Der Anteil an GKV-Versicherten Patienten wurde auf Grundlage einer Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbandes vom September 2014 berechnet [91]: In der Bundesrepublik leben 79,3 Millionen Krankenversicherte, davon sind 70,36 Millionen Personen in der GKV versichert, was einem Anteil der in der GKV versicherten Personen von 89% entspricht.

### 3.2.5 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. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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
Sipuleucel-T	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	Beträchtlich	19.724 (13.510 - 25.938)

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.

Die Patientengruppe (GKV), für die ein beträchtlicher therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Zielpopulation, die für eine Therapie mit Sipuleucel-T infrage

kommt (Tabelle 3-8). Nach Stand der medizinischen Erkenntnis kann derzeit keine weitere Differenzierung hinsichtlich des Therapieerfolgs nach Alter, PSA-Quartil, Baseline LDH Level oder anderer Parameter vorgenommen werden. Alle Patienten im Indikationsgebiet, für die eine Therapie indiziert ist, haben nach derzeitigem Stand des Wissens die gleiche Chance auf einen Therapieerfolg mit Sipuleucel-T.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Sipuleucel-T gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation wurde auf Basis von direkt vergleichenden Studien bewertet. Hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes Mortalität (Gesamtüberleben) fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Sipuleucel-T und der ZVT für männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Als Grundlage für die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms im Allgemeinen wurden zwischen dem 3. und 11. Februar 2014 öffentlich zugängliche Quellen aus Deutschland nach dem Stichwort „Prostatakarzinom“ durchsucht [89,90,92].

Für das vorliegende Dossier wurden auch zwei bibliografische Literaturrecherchen auf der Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

durchgeführt (7. August 2013) [93]. Durchsucht wurden jeweils die Datenbanken Medline, Embase, Embase Alert und die Cochrane Datenbanken (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database und NHS Economic Evaluation Database).

Zielsetzung der ersten Recherche war die systematische Identifizierung von Daten zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland ganz allgemein (d.h. stadien- und vorbehandlungsunspezifisch). Eingeschlossen wurden Publikationen in englischer und deutscher Sprache ab dem Jahr 2003. Eine Einschränkung des Studientyps wurde nicht vorgenommen.

Zielsetzung der zweiten Recherche war die Identifizierung von Daten zur Epidemiologie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (vorbehandlungs- und länderunspezifisch), um eventuell noch weitere aktuelle, auf Deutschland übertragbare Daten aufzuspüren. Eingeschlossen wurden Publikationen in englischer und deutscher Sprache ab dem Jahr 2008. Eine Einschränkung des Studientyps wurde auch hier nicht vorgenommen.

Die verwendeten Suchstrategien sowie die einzelnen Schritte des Selektionsprozesses sind in einem separaten Bericht vollständig dokumentiert [93].

Die erste Suche zur Ermittlung von Daten zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland ganz allgemein ergab insgesamt 438 Treffer. Nach Duplikatentfernung standen 376 Referenzen zum Review. Von diesen wurden 342 bereits auf Basis des Titel-/Abstrakt-Screenings ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien eindeutig nicht erfüllten. Demzufolge standen 34 Artikel zum Volltext-Review, von welchen 2 Volltexte als eindeutig nicht relevant identifiziert wurden. Die übrigen 32 Publikationen liefern Daten zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland und erfüllen somit die Einschlusskriterien.

Die zweite Suche, welche die Ermittlung von Daten zur Epidemiologie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (vorbehandlungs- und länderunspezifisch) ab dem Jahr 2008 zum Ziel hatte, ergab insgesamt 973 Treffer. Nach Duplikatentfernung standen 674 Referenzen zum Review, von welchen 660 bereits auf Basis des Titel-/Abstrakt-Screenings ausgeschlossen wurden, da sie die Einschlusskriterien eindeutig nicht erfüllten. Somit wurden 14 Artikel im Volltext gesichtet. Von diesen wurden 10 Volltexte als eindeutig nicht relevant identifiziert. Die übrigen 4 Publikationen liefern Daten zur Epidemiologie des (kastrationsresistenten) Prostatakarzinoms und erfüllen demzufolge die Einschlusskriterien.

Die einzelnen Schritte des gesamten Selektionsprozesses werden im folgenden Flussdiagramm ( Abbildung 3-4) illustriert.

Da die bibliographische Recherche keine verwertbaren Informationen zur Inzidenz und Prävalenz des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral) kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ergab, wurden im Weiteren die

Internetseiten des G-BA und IQWiG nach Informationen zum Stichwort „Prostatakarzinom“ gesichtet und zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz der G-BA Beschluss zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [88] verwendet. Abbildung 3-4).

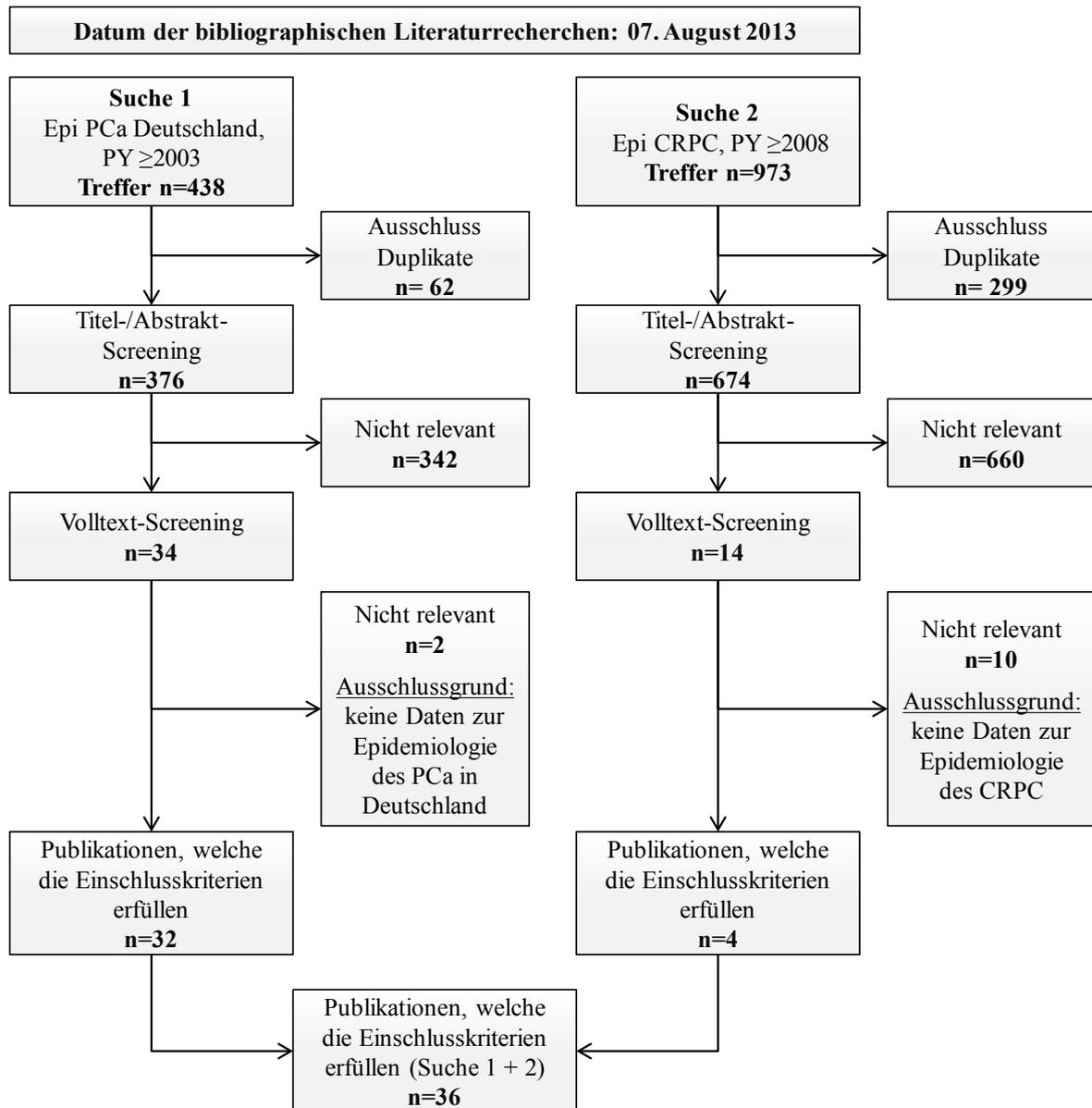


Abbildung 3-4: Flussdiagramm Studienselektion Epidemiologie

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsches Krebsforschungszentrum. Die 20 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland im Jahr 2010 (aktualisierte Graphik) [Online]. In: Deutsches Krebsforschungszentrum. 24.07.2012 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: <http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/organ.html>.
2. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe [Online]. In: Robert Koch Institut. 2013 [Zugriff am 29.09.2014]. URL: [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/krebs\\_in\\_deutschland\\_2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile).
3. Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev* 2010;24(18):1967-2000.
4. Damber J-E, Aus G. Prostate cancer. *The Lancet* 2008;371(9625):1710-21.
5. Thompson IM, Ankerst DP. Editorial for special issue on epidemiology and prevention of prostate cancer. *World J Urol* 2012;30(2):129-30.
6. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(7):1148-59.
7. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [Online]. In: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2011 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf).
8. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J. Guidelines on prostate cancer [Online]. In: European Association of Urology (EAU). 2013 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf).
9. Epstein JI. Update on the Gleason grading system. *Ann Pathol* 2011;31(5 Suppl):S20-S26.
10. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly WK, Myers R, Showalter T et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol* 2011;18(5):5875-83.

11. Carles J, Castellano D, Climent MA, Maroto P, Medina R, Alcaraz A. Castration-resistant metastatic prostate cancer: current status and treatment possibilities. *Clin Transl Oncol* 2012;14(3):169-76.
12. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1(1):34-45.
13. Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010;17 Suppl 2:S72-S79.
14. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180-92.
15. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer* 2010;116(6):1406-18.
16. Oh WK, Hurwitz M, D'Amico AV. Chapter 108. Neoplasms of the Prostate. In: *Holland-Frei cancer medicine*. Hamilton, Canada: 2000
17. Patel LR, Camacho DF, Shiozawa Y, Pienta KJ, Taichman RS. Mechanisms of cancer cell metastasis to the bone: a multistep process. *Future Oncol* 2011;7(11):1285-97.
18. Tabatabaei S, Saylor PJ, Coen J, Dahl DM. Prostate cancer imaging: what surgeons, radiation oncologists, and medical oncologists want to know. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(6):1263-6.
19. Gater A, Abetz-Webb L, Battersby C, Parasuraman B, McIntosh S, Nathan F et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:88.
20. Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res* 2007;16(4):571-5.
21. Thompson JC, Wood J, Feuer D. Prostate cancer: palliative care and pain relief. *Br Med Bull* 2007;83:341-54.
22. Rentsch CA, Cecchini MG, Thalmann GN. Loss of inhibition over master pathways of bone mass regulation results in osteosclerotic bone metastases in prostate cancer. *Swiss Med Wkly* 2009;139(15-16):220-5.
23. Marks S. Understanding prostate cancer - symptoms [Online]. In: *WebMD*. 2013 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: <http://www.webmd.com/prostate-cancer/guide/understanding-prostate-cancer-symptoms>.
24. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(4):572-83.

25. Climent MA, Piulats JM, Sanchez-Hernandez A, Arranz JA, Cassinello J, Garcia-Donas J et al. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83(3):341-52.
26. Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Guide affection de longue durée - tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de la prostate [Online]. In: Haute Autorité de Santé. 01.2012 [Zugriff am 30.09.2014]. URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/lap\\_kc\\_prostate\\_version\\_pour\\_web\\_validee\\_031208\\_cg.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/lap_kc_prostate_version_pour_web_validee_031208_cg.pdf).
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Prostate cancer, version 2.2013. 11.03.2013.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Abiraterone for castrationresistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. NICE technology appraisal guidance 259 [Online]. In: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2012 [Zugriff am 29.09.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta259/resources/guidance-abiraterone-for-castrationresistant-metastatic-prostate-cancer-previously-treated-with-a-docetaxelcontaining-regimen-pdf>.
29. Horwich A, Hugosson J, de RT, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013;24(5):1141-62.
30. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de SP et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48.
31. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de WR, Eisenberger M, Tannock AI. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Res* 2008;14(9):2763-7.
32. Nabhan C. Is chemotherapy the standard for asymptomatic androgen-independent prostate cancer? *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(14):2413-4.
33. Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winquist E, Hotte SJ. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(7):406-30.
34. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Zytiga [Online]. In: European Medicines Agency. 28.02.2014 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf).
35. Colloca G, Colloca P. Health-related quality of life assessment in prospective trials of systemic cytotoxic chemotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: which instrument we need? *Med Oncol* 2011;28(2):519-27.

36. Moul JW, Dawson N. *Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature.* *Cancer Invest* 2012;30(1):1-12.
37. *Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Taxotere [Online]. In: European Medicines Agency. 11.02.2014 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf).*
38. Heidenreich A, Witjes WP, Bjerklund-Johansen TE, Patel A. *Therapies used in prostate cancer patients by European urologists: data on indication with a focus on expectations, perceived barriers and guideline compliance related to the use of bisphosphonates.* *Urol Int* 2012;89(1):30-8.
39. Berruti A, Tucci M, Mosca A, Tarabuzzi R, Gorzegno G, Terrone C et al. *Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease.* *Br J Cancer* 2005;93(6):633-8.
40. *Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Provenge [Online]. In: European Medicines Agency. 03.10.2013 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002513/WC500151099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf).*
41. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L et al. *Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer.* *Cancer* 2009;115(16):3670-9.
42. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF et al. *Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer.* *N Engl J Med* 2010;363(5):411-22.
43. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH et al. *Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer.* *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(19):3089-94.
44. Sheikh NA, Petrylak D, Kantoff PW, Dela RC, Stewart FP, Kuan LY et al. *Sipuleucel-T immune parameters correlate with survival: an analysis of the randomized phase 3 clinical trials in men with castration-resistant prostate cancer.* *Cancer Immunol Immunother* 2012.
45. Valone FH, Small E, MacKenzie M, Burch P, Lacy M, Peshwa MV et al. *Dendritic cell-based treatment of cancer: closing in on a cellular therapy.* *Cancer J* 2001;7 Suppl 2:S53-S61.
46. *European Medicines Agency. Assessment report: Provenge [Online]. In: European Medicines Agency. 27.06.2013 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002513/WC500151101.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002513/WC500151101.pdf).*

47. Beer TM, Schellhammer PF, Corman JM, Glode LM, Hall SJ, Whitmore JB et al. *Quality of life after sipuleucel-T therapy: results from a randomized, double-blind study in patients with androgen-dependent prostate cancer. Urology 2013;82(2):410-5.*
48. Gulley JL, Madan RA, Heery CR. *Therapeutic vaccines and immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013;2013:166-70.*
49. Madan RA, Gulley JL, Fojo T, Dahut WL. *Therapeutic cancer vaccines in prostate cancer: the paradox of improved survival without changes in time to progression. Oncologist 2010;15(9):969-75.*
50. European Medicines Agency. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Online]. In: European Medicines Agency. 2011 [Zugriff am 13.03.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/12/WC500119966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf).*
51. European Medicines Agency. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13.12.2012. Cited 2013 Dec 23. Report No. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).*
52. U.S. Food and Drug Administration. *Guidance for industry clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics [Online]. In: U.S. Food and Drug Administration. 05.2007 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>.*
53. Small EJ, Higano CS, Kantoff PW, Whitmore JB, Frohlich MW, Petrylak DP. *Time to disease-related pain and first opioid use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with sipuleucel-T. Prostate Cancer Prostatic Dis 2014.*
54. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. *Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. European Journal of Cancer 2010;46(17):3040-52.*
55. Haberland J, Bertz J, Wolf U, Ziese T, Kurth B. *German cancer statistics 2004. BMC Cancer 2010;10.*
56. Hiripi E, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Luttmann S et al. *Survival from common and rare cancers in Germany in the early 21st century. Annals of Oncology 2012;23(2):472-9.*

57. Lutz JM, Francisci S, Mugno E, Usel M, Pompe-Kirn V, Coebergh J-W et al. Cancer prevalence in Central Europe: The EROPREVAL Study. *Annals of Oncology* 2003;14(2):313-22.
58. Nennecke AL, Hentschel S, Reintjes R. Cancer survival analysis in Hamburg 1995-2003: assessing the data quality within a population-based registry. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2009;48(1):34-43.
59. Rohde V, Diemer T, Hauck E, Bestmann B, Miller J, Schroeder H et al. Prescription practice for LH-RH analogs and androgen receptor antagonists in the treatment of advanced prostate cancer in Germany (1993-2003). *Urologia Internationalis* 2006;77(4):311-6.
60. Siewert U, Hoffmann W, Fendrich K, Katalinic A, Pritzkuleit R. Demographische Herausforderung und Zukunft der onkologischen Versorgung. [Demographic challenge and future of the oncologic care.]. *Onkologe* 2012;18(2):116-26.
61. Becker N. Epidemiologie des Prostatakarzinoms. [Epidemiology of prostate cancer.]. *Der Radiologe* 2011;51(11):922-9.
62. Baade PD, Coory MD, Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: The decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes and Control* 2004;15(3):237-41.
63. Becker N, Altenburg HP, Stegmaier C, Ziegler H. Report on trends of incidence (1970-2002) of and mortality (1952-2002) from cancer in Germany. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2007;133(1):23-35.
64. Becker N, Seidel D, Stegmaier C, Ziegler H. Entwicklung von Inzidenz (1970-2003) und Mortalität (1952-2003) an Krebs in Deutschland. [Development of incidence (1970-2003) and mortality (1952-2003) of cancer in Germany.]. *Onkologe* 2008;14(3):276-90.
65. Bouchardy C, Fioretta G, Rapiti E, Verkooijen HM, Rapin CH, Schmidlin F et al. Recent trends in prostate cancer mortality show a continuous decrease in several countries. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2008;123(2):421-9.
66. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Long-term survival of cancer patients in Germany achieved by the beginning of the third millenium. *Annals of Oncology* 2005;16(6):981-6.
67. Eberle A, Luttmann S, Foraita R, Pohlabein H. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and mortality - A spatial analysis in Bremen, Germany. *Journal of Public Health* 2010;18(3):227-35.
68. Gondos A, Arndt V, Holleczeck B, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2007;121(2):395-400.

69. *Haberland J, Bertz J, Goersch B, Doelle R, Kurth BM. Die zukuenftige Entwicklung des Krebsgeschehens in Deutschland. [Future cancer incidents in Germany]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2006;49(5):459-67.*
70. *Kusnick C. Robert Koch-Institut: Anzahl der gemeldeten Krebs-neuerkrankungen gestiegen. The Robert Koch Institute: Increased incidence of newly reported cases of cancer. Deutsche Apotheker Zeitung 2008;148(9):42-4.*
71. *Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. Annals of Oncology 2013;24(3):792-800.*
72. *Matsuda T, Saika K. Comparison of time trends in prostate cancer mortality (1990-2006) in the world, from the WHO mortality database. Japanese Journal of Clinical Oncology 2010;40(3):279-80.*
73. *Pritzkeleit R, Waldmann A, Raspe H, Katalinic A. The population-based oncological health care study OVIS-recruitment of the patients and analysis of the non-participants. BMC Cancer 2008;8.*
74. *Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. Lancet Oncology 2007;8(9):784-96.*
75. *Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer 2013;49(6):1374-403.*
76. *Klotz T, Mathers MJ, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadter F. Mittelstandsorientierung des PSA-Screenings?: 8-Jahres-Nachsorgedaten des Tumorregisters Regensburg. Social gradient of PSA screening?: 8 years follow up from the cancer registry of the tumor center in Regensburg. Urologe - Ausgabe A 2010;49(12):1503-7.*
77. *Rohde V, Weidner W, Katalinic A. Decrease in prostate cancer incidence and mortality in Germany - Effects of opportunistic PSA screening or more? Urologia Internationalis 2009;83(2):134-40.*
78. *Holleczeck B, Brenner H. Reduction of population-based cancer survival estimates by trace back of death certificate notifications: An empirical illustration. European Journal of Cancer 2012;48(6):797-804.*
79. *Kraywinkel K, Lehnert M, Semjonow A, Hense HW. Aktuelle Daten zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms : Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Muenster. [Epidemiology of prostate cancer: recent results from the Epidemiological Cancer Register of the District of Muenster (Germany)]. Der Urologe Ausg A 2008;47(7):853-9.*
80. *Radespiel-Troeger M, Geiss K, Gaertig-Daugis A, Meyer M. Registration completeness and tumour-node-metastases category distribution in prostatic and*

*testicular cancer in Bavaria. European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP) 2008;17(3):230-7.*

81. *Ahyai SA, Graefen M, Steuber T, Haese A, Schlomm T, Walz J et al. Contemporary prostate cancer prevalence among T1c biopsy-referred men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. European Urology 2008;53(4):750-7.*
82. *Kyobutungi C, Ronellenfitsch U, Razum O, Becher H. Mortality from cancer among ethnic German immigrants from the Former Soviet Union, in Germany. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2006;42(15):2577-84.*
83. *Mathers MJ, Roth S, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Hofstaedter F, Heidenreich A et al. Evaluation of the state of health of patients with localized prostate cancer (cT1-cT2) compared to the normal population. Journal of Clinical Oncology 2010;28(15).*
84. *Mathers MJ, Roth S, Klinkhammer-Schalke M, Gerken M, Hofstaedter F, Wilm S et al. Patients with localised prostate cancer (T1 - T2) show improved overall long-term survival compared to the normal population. Journal of Cancer 2011;2(1):76-80.*
85. *Hechmati G, Arellano J, Haynes I, Worsfold A, Rider A. Impact of bone metastases (BM) on the humanistic burden in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). Value in Health 2013;16(3):148.*
86. *Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. Cancer Epidemiology 2012;36(6):349-53.*
87. *Popiolek M, Rider JR, Andren O, Andersson SO, Holmberg L, Adami HO et al. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. European Urology 2013;63(3):428-35.*
88. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [Online]. In: Gemeinsamer Bundesausschuss. 04.07.2013 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-neuesAWG\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf).*
89. *Robert Koch Institut. Prostatakrebs (Prostatakarzinom) [Online]. In: Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut. 13.12.2013 [Zugriff am 15.08.2014]. URL: [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html).*
90. *Robert Koch Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Kapitel 3.13 Prostata [Online]. In: Robert Koch Institut. 2010 [Zugriff am 11.02.2014]. URL:*

[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile).

91. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [Online]. In: GKV Spitzenverband. 09.2014 [Zugriff am 30.09.2014]. URL: [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2014\\_q2/GKV\\_Kennzahlen\\_Booklet\\_Q2-2014\\_300dpi\\_2014-09-16.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2014_q2/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2014_300dpi_2014-09-16.pdf).
92. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe [Online]. In: Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012 [Zugriff am 11.02.2014]. URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc\\_show\\_pdf?p\\_id=14871&p\\_sprache=d&p\\_uid=&p\\_aid=&p\\_lfd\\_nr=1#search=%22krebstodesursachen%22](http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=14871&p_sprache=d&p_uid=&p_aid=&p_lfd_nr=1#search=%22krebstodesursachen%22).
93. Dendreon Corporation. Bibliografische Literaturrecherche: Epidemiologie des Prostatakarzinoms. 24.01.2014.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten

aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sipuleucel-T	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (Zielpopulation)	3 Infusionen über ca. 60 Minuten im Abstand von ca. 2 Wochen <sup>1</sup>	3 (Die Behandlung ist nach drei Verabreichungen pro Patient abgeschlossen)	1
<b>Vor- und Begleitbehandlung</b>				
Antihistaminikum (Diphenhydramin)		3-mal 50 mg innerhalb von 4 Wochen	3	1
Paracetamol		3-mal 750 mg innerhalb von 4 Wochen	3	1
Goserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	1
Buserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	1
Leuprorelin (alternativ zu anderen		Kontinuierlich	2	1

<sup>1</sup> Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Sipuleucel-T [1]

GnRH-Analoga)		Alle sechs Monate		
Triptorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle sechs Monate	2	1
<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Abwartendes Vorgehen</b>				
Goserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (Zielpopulation)	Kontinuierlich Alle drei Monate	4	1
Buserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	1
Leuprorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle sechs Monate	2	1
Triptorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle sechs Monate	2	1
Abarelix (alternativ zu Degarelix)		4-Wochen-Zyklen Zyklus 1: Tag 1, 15 und 29, danach alle 4 Wochen	15	1
Degarelix (alternativ zu Abarelix)		Kontinuierlich Monatlich	12	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

### **Zu bewertendes Arzneimittel:**

Die Immuntherapie mit Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>) wird dreimal im Abstand von ca. 14 Tagen verabreicht, so dass die gesamte Therapie in ca. einem Monat abgeschlossen ist. [1] Weitere Wiederholungen der Behandlung sind nicht vorgesehen.

Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird Sipuleucel-T intravenös über einen Zeitraum von ca. 60 Minuten verabreicht [1]. Somit erfolgt die praxisklinische Betreuung für die Dauer der Infusionszeit sowie die Vor- und Nachbetreuung und fällt dreimal pro Patient an. Für jede Infusion wird ein Behandlungstag für die Berechnung angenommen (insgesamt 3 Behandlungstage).

Die Gabe von Paracetamol (siehe Fachinformation Paracetamol BC 500 mg Berlin-Chemie) [2] und Antihistamin (Diphenhydramin Hevert<sup>®</sup>, siehe Fachinformation) [3]) erfolgt vorsorglich als Prämedikation 30 Minuten vor der Gabe von Sipuleucel-T [1].

Eine medizinische Kastration mit einem GnRH-Analogen soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden [4-6]. Als GnRH-Analoga kommen Goserelin, Buserelin, Leuprorelin oder Triptorelin in Betracht. Eine gleichzeitige Behandlung mit GnRH-Antagonisten wurde in den klinischen Studien zu Sipuleucel-T nicht dokumentiert, weshalb Abarelix und Degarelix hier nicht berücksichtigt werden.

Goserelin (Zoladex<sup>®</sup>) kann entweder monatlich (Fertigspritzen) oder als ein 3-Monatsdepot-Implantat verabreicht werden (siehe Fachinformation Zoladex<sup>®</sup> 10,8 mg) [7]. Ausgehend von der wirtschaftlicheren Darreichungsform mittels eines 3-Monats-Implantates resultieren vier Behandlungstage pro Jahr und pro Patient.

Buserelin (Profact<sup>®</sup>) kann sowohl monatlich als auch in Form eines 2- bzw. 3-Monats-Depots verabreicht werden (siehe Fachinformation Profact<sup>®</sup> 9,45 mg) [8]. Die wirtschaftlichere Darreichungsform einer 3-Monats-Depotinjektion führt zu vier Behandlungstagen pro Jahr und pro Patient.

Leuprorelin (Sixantone<sup>®</sup>) wird alle sechs Monate verabreicht (siehe Fachinformation Sixantone<sup>®</sup>) [9]. Daraus ergeben sich für die Berechnung einer Therapiedauer von einem Jahr 2 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

Triptorelin wird als 6-Monats-Therapie (Pamorelin<sup>®</sup>) eingesetzt (siehe Fachinformation Pamorelin<sup>®</sup>) [10]. Daraus ergeben sich für die Berechnung einer Therapiedauer von einem Jahr 2 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

Alle Angaben wurden der Produktbeschreibung für Sipuleucel-T [1], den klinischen Studien [4-6] und den Fachinformationen der verwendeten Arzneimittel [3,7-13] entnommen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Als zweckmäßige Vergleichstherapie gilt das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT (GnRH-Analoga /-Antagonisten).

Das abwartende Vorgehen erfolgt kontinuierlich unter regelmäßiger Verlaufskontrolle im Abstand von 1 Monat [14,15].

Die Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2) empfiehlt die Durchführung einer engmaschigen Kontrolle des PSA-Wertes [14]. In Anlehnung an die regelmäßige Kontrolle des PSA-Wertes und des klinischen Zustandes des Patienten ergeben sich 12 Arztbesuche pro Patient und Jahr.

Basierend auf Empfehlungen der Leitlinien werden als ADT GnRH-Analoga oder – Antagonisten eingesetzt [15]. GnRH-Analoga umfassen die Wirkstoffe Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Triptorelin, die alternativ zur Anwendung gelangen. GnRH-Antagonisten werden durch die Wirkstoffe Degarelix und Abarelix repräsentiert, die ebenfalls alternativ angewandt werden<sup>2</sup>.

Die Gabe von Goserelin (Zoladex<sup>®</sup>), Buserelin (Profact<sup>®</sup>), Leuprorelin (Sixantone<sup>®</sup>) und Triptorelin (Pamorelin<sup>®</sup>), erfolgt wie bei der Begleittherapie des zu bewertenden Arzneimittels Sipuleucel-T (s.o.).

Abarelix (Plenaxis<sup>®</sup>) wird vierwöchentlich verabreicht (siehe Fachinformation Plenaxis<sup>®</sup>) [11]; zu Beginn jedoch an den Tagen 1, 15 und 29. Ab dem zweiten Monat wird Abarelix alle 4 Wochen verabreicht, was pro Behandlungsjahr in 15 Behandlungstagen pro Patient resultiert.

Degarelix (Firmagon<sup>®</sup>) wird monatlich gegeben (siehe Fachinformation Firmagon) [12,13]. Es ist von zwölf Behandlungstagen pro Jahr und Patient auszugehen.

*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, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

---

<sup>2</sup> Die Nutzenbewertung des IQWiGs zu Abirateronacetat beschreibt, dass für die Androgenentzugstherapie die untere Kostengrenze durch das jeweils günstigste GnRH-Analagon repräsentiert wird und die obere Kostengrenze durch eine Kombination des jeweils teuersten GnRH-Analagon und GnRH-Antagonisten festgelegt wird. [16]

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	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Sipuleucel-T	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (Zielpopulation)	3-mal innerhalb von 4 Wochen	3 (gesamte Anzahl Behandlungstage pro Patient)
<b>Vor- und Begleitbehandlung</b>			
Antihistaminikum (Diphenhydramin)		3-mal 50 mg innerhalb von 4 Wochen	3
Paracetamol		3-mal 750 mg innerhalb von 4 Wochen	3
Goserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4
Buserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4
Leuprorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle sechs Monate	2
Triptorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle sechs Monate	2
<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: abwartendes Vorgehen</b>			
Goserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem	Kontinuierlich Alle drei Monate	4
Buserelin (alternativ zu anderen		Kontinuierlich Alle drei Monate	4

GnRH-Analoga)	(nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)		
Leuprorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle sechs Monate	2
Triptorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle sechs Monate	2
Abarelix (alternativ zu Degarelix)		4-Wochen-Zyklen Zyklus 1: Tag 1, 15 und 29, danach alle 4 Wochen	Zyklus 1: 3 Behandlungstage Zyklus 2-12: 1 Behandlungstag
Degarelix (alternativ zu Abarelix)		Kontinuierlich Monatlich	12

Die Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr basiert auf der Annahme, dass die zu bewertende Therapie im Abstand von ca. 14 Tagen insgesamt 3 mal verabreicht wird und die Begleit- und zweckmäßige Vergleichstherapie bis auf die vorsorglich gegebenen Gaben von Diphenhydramin und Paracetamol über ein Jahr hinweg gegeben werden. Gemäß den Fachinformationen zu den betrachteten Arzneimitteln erfolgt eine Therapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Eintreten von untolerierbaren Nebenwirkungen. Sipuleucel-T dagegen wird drei Mal appliziert. Im Falle einer späteren Krankheitsprogression wird die Verabreichung von Sipuleucel-T nicht wiederholt.

### 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 in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sipuleucel-T	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)	3	n.b.	Amtliche DDD: keine Angaben in der amtlichen Fassung des ATC-Index vorhanden. Pro Verabreichung werden jeweils mindestens $50 \times 10^6$ autologe CD54 <sup>+</sup> -Zellen infundiert <sup>3</sup> .
<b>Vor- und Begleitbehandlung</b>				
Antihistaminikum (Diphenhydramin)		3	50 mg	Amtliche DDD: 0,2 g = 200 mg 3*50 mg = 150 mg DDD = 8,57 Ampullen à 17,5 mg
Paracetamol		3	3000 mg	Amtliche DDD: 3000 mg 3 x 750 mg = 2.250 mg DDD = 4,5 Tabletten à 500 mg
Goserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		4	0,129 mg	Amtliche DDD: 0,129 mg 365 x 0,129 mg = 47,09 mg 365 DDD = 4 Depotimplantate à 10,8 mg
Buserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		4	0,11 mg	Amtliche DDD: 0,11 mg 365 x 0,11 mg = 40,15 mg 365 DDD = 4 Depotimplantate à 9,45 mg
Leuprorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		2	0,134 mg	Amtliche DDD: 0,134 mg 365 x 0,134 mg = 48,91 mg 365 DDD = 1,7 Depotinjektionen à 28,58 mg
Triptorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		2	0,134 mg	Amtliche DDD: 0,134 mg 365 x 0,134 mg = 48,91 mg 365 DDD = 2,17 Depotinjektionen à 22,5 mg

<sup>3</sup> Sipuleucel-T wird mittels 3 Infusionen im Abstand von jeweils ca. 2 Wochen verabreicht. Diese Behandlung wird nicht wiederholt.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: abwartendes Vorgehen</b>				
Goserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)	4	0,129 mg	Amtliche DDD: 0,129 mg 365 x 0,129 mg = 47,09 mg 365 DDD = 4 Depotimplantate à 10,8 mg
Buserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		4	0,11 mg	Amtliche DDD: 0,11 mg 365 x 0,11 mg = 40,15 mg 365 DDD = 4 Depotimplantate à 9,45 mg
Leuprorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		2	0,134 mg	Amtliche DDD: 0,134 mg 365 x 0,134 mg = 48,91 mg 365 DDD = 1,7 Depotinjektionen à 28,58 mg
Triptorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		2	0,134 mg	Amtliche DDD: 0,134 mg 365 x 0,134 mg = 48,91 mg 365 DDD = 2,17 Depotinjektionen à 22,5 mg
Abarelix (alternativ zu Degarelix)		Zyklus 1: 3 Behandlungstage Zyklus 2-12: 1 Behandlungstag	3,6 mg	Amtliche DDD: 3,6 mg 365 x 3,6 mg = 1.314 mg 365 DDD = 15 Injektionen à 100 mg
Degarelix (alternativ zu Abarelix)		12	2,7 mg	Amtliche DDD: 2,7mg 365 x 2,7 mg = 985,5 mg 365 DDD = 11 Injektionen à 80 mg und 2 Injektionen à 120 mg

*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).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und der von der angenommenen jährlichen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient pro Jahr eingeschätzt. Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung

einer therapiegerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der tiefsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Da für Sipuleucel-T keine amtliche DDD festgelegt wurde, erfolgt die DDD anhand der Anwendungsempfehlung der Produktbeschreibung für Sipuleucel-T und der vom Hersteller empfohlenen 3 Dosen im Abstand von ungefähr 2 Wochen. Pro Verabreichung werden jeweils mindestens  $50 \times 10^6$  autologe CD54<sup>+</sup>-Zellen, welche in 250 ml Ringer-Lactat-Lösung suspendiert sind, infundiert [1]. Nach Infusion der drei Dosen ist keine weitere Wiederholung vorgesehen.

Sipuleucel-T besteht aus autologen Zellen, die dem Spender wieder infundiert werden, daher kann nicht verwendetes Sipuleucel-T nicht an andere Empfänger verabreicht werden. Ein rechnerischer Einbezug eines eventuell entstehenden Verwurfes ist somit nicht gegeben.

Für die nachfolend aufgeführten DDDs wurde der ATC-Code des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO) verwendet [17].

Die amtliche DDD für Diphenhydramin beträgt 200 mg und für Paracetamol 3000 mg. In den Zulassungsstudien von Sipuleucel-T wurden jeweils zur Prämedikation 50 mg Diphenhydramin und 650 mg Paracetamol verwendet [4-6]. Für Diphenhydramin wurde daher für die Kostenberechnung die Dosis von 50 mg pro Anwendung zu Grunde gelegt. Da in Deutschland Paracetamol in Tablettenform nur in der Dosisstärke 500 mg und 1000 mg verfügbar ist, wurde mit 750 mg (1,5 Tabletten zu 500 mg) gerechnet. Bei einer Verabreichung dieser Medikamente an drei Tagen (vgl. Tabelle 3-11) ergibt dies für Diphenhydramin 8,57 Ampullen und für Paracetamol 4,5 Tabletten pro Patient und pro Jahr.

Goserelin wird alle drei Monate als Depot mit einer Wirkstoffmenge von 10,8 mg je Depot implantiert (siehe Fachinfo Zoladex) [7]. Eine Jahrestherapie bedarf vier Depotimplantate à 10,8 mg (=43,2 mg). Die amtliche DDD für Goserelin beträgt 0,129 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 47,09 mg (=365 x 0,129 mg) pro Patient.

Buserelin wird ebenfalls alle drei Monate als Depot mit einer Wirkstoffmenge von 9,45 mg je Depot implantiert (siehe Fachinfo Profact<sup>®</sup>) [8]. Eine Jahrestherapie bedarf vier Depotimplantate à 9,45 mg (=37,8 mg). Für Buserelin ist die amtliche DDD mit 0,11 mg festgelegt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 40,15 mg pro Patient (=365 x 0,11 mg).

Leuprorelin wird alle sechs Monate in einer Wirkstoffmenge von 28,58 mg injiziert (siehe Fachinfo Sixantone<sup>®</sup>) [9]. Eine Jahrestherapie bedarf zwei Depotinjektionen à 24,46 mg (=48,91 mg).

Triptorelin wird alle sechs Monate als Depotinjektion mit je 22,5 mg Triptorelin verabreicht (siehe Fachinfo Pamorelin<sup>®</sup>) [10]. Für eine Jahrestherapie sind 2 Injektionen pro Patient erforderlich (=45,0 mg). Die amtliche DDD für Leuprorelin und Triptorelin beträgt jeweils 0,134 mg. Jeweils ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 48,91 mg (=365 x 0,134 mg) pro Patient.

Abarelix wird an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 und danach alle vier Wochen jeweils in einer Dosierung von 100 mg injiziert (Fachinfo Plenaxis<sup>®</sup>) [11]. Bei insgesamt 15 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Gesamtmenge von 1500 mg Abarelix durch 15 Injektionen pro Jahr und Patient. Die amtliche DDD von Abarelix ist mit 3,6 mg festgelegt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der DDD ergibt 1.314 mg pro Jahr und Patient.

Degarelix wird monatlich verabreicht, beginnend mit einer Anfangsdosis von 240 mg (2 x 120 mg) und dann jeweils 80 mg (Fachinfo Firmagon<sup>®</sup> 120 mg und Firmagon<sup>®</sup> 80 mg) [12,13]. Daraus ergeben sich bei zwölf Behandlungstagen zwei Injektionen à 120 mg und elf Injektionen à 80 mg Degarelix ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.120 mg durch 13 Injektionen. Die amtliche DDD ist für Degarelix mit 2,7 mg festgelegt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der DDD ergibt 986 mg pro Jahr und Patient.

Alle Angaben entstammen dem ATC-Index mit DDD-Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO), dem GKV-Arzneimittelindex 2014 und der Produktbeschreibung für Sipuleucel-T [1,17,18].

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

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Sipuleucel-T <sup>4</sup> 3 Infusion, die jeweils im Abstand von 2 Wochen verabreicht werden  Details siehe  <b>Berechnung der GKV- relevanten Preise pro Medikament</b>  Tabelle 3-13	89.250,00 €	83.990,00 €
<b>Vor- und Begleitbe- handlung</b>		
<b>Antihistaminikum (Diphenhydramin Hevert Ampullen, 17,5 mg, 10 Stück, N2)</b>  Details siehe  Tabelle 3-14	18,29 €	9,74 €
Paracetamol (Paracetamol 500 1A Pharma Tabletten, 20 Stück, N2)  Details siehe Tabelle 3-15	1,34 €	0,38 €
Goserelin (Zoladex® 10,8 mg, 3	987,80 €	913,67 €

<sup>4</sup> Einmalig anfallende Arzneimittelkosten

Monats-Depot, 2 Stück, N2)  Details siehe Tabelle 3-16		
Buserelin (Profact® Depot3, 2x1 Stück, N2)  Details siehe Tabelle 3-17	1.009,85 €	934,32 €
Leuprorelin (Sixantone®, 1 Stück, N1)  Details siehe Tabelle 3-18	860,24 €	794,23 €
Triptorelin (Pamorelin® 22,5 mg, 1 Stück, N1)  Details siehe Tabelle 3-19	927,62 €	857,32 €
<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV- Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: abwartendes Vorgehen</b>		
Goserelin (Zoladex® 10,8 mg, 3 Monats-Depot, 2 Stück, N2)  Details siehe Tabelle 3-16	987,80 €	913,67 €
Buserelin (Profact® Depot3, 2x1 Stück, N2)  Details siehe Tabelle 3-17	1.009,85 €	934,32 €
Leuprorelin (Sixantone®, 1 Stück, N1)  Details siehe Tabelle 3-18	860,24 €	794,23 €
Triptorelin (Pamorelin® (22,5 mg, 1 Stück, N1)	927,62 €	857,32 €

Details siehe Tabelle 3-19		
Abarelix (Plenaxis® 100 mg, 3 Stück, N2)  Details siehe Tabelle 3-20	1.026,04 €	980,25 €
Degarelix (Firmagon® 80 mg, 2 Stück, N3 und Firmagon® 120 mg, 2 Stück, N2)  Details siehe Tabelle 3-21	545,78 €  323,49 €	499,78 €  291,62 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Sipuleucel-T ist in den USA seit 2010 bereits bei der Therapie des asymptomatischen und minimal symptomatischen mCRPC zugelassen und in Anwendung.

Sipuleucel-T wird direkt vom Hersteller bezogen. Zur Darstellung der Kosten der zu bewertenden Arzneimitteltherapie mit Sipuleucel-T wurden ausgehend vom Krankenhausapothekeneinkaufspreis (KAEP) gemäss Information der Firma Dendreon, der GKV-relevante Preis entsprechend der Dosierung und den derzeit gültigen Gesetzen und Bestimmungen berechnet (Zuzahlungen, Rabatte und Zuschläge: §§ 31,61,130, 130a SGB V [19];[20]). Der genannte Preis umfasst eine Behandlung mit 3 Dosen und beinhaltet die Kosten für die Durchführung von 3 Leukapheresen sowie den Transport der Proben zum Hersteller und den Rücktransport zum medizinischen Zentrum, das die Infusion am Patienten vornimmt. Die GKV-relevanten Kosten für Sipuleucel-T in Höhe von € 83,990 fallen einmal pro Patient an (Tabelle 3-13).

Die Preisberechnung wird in der folgenden Aufstellung dargestellt. Die Berechnung der GKV-relevanten Preise erfolgte auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung und des SGB V. Die zugrunde gelegten Listenpreise wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen. Die gesetzlich relevanten Rabatte (Apothekerrabatt, Herstellerrabatt sowie der aufgrund von Preiserhöhung fällige Rabatt gemäß Preismoratorium gemäß §§ 31,61,130, 130a SGB V und §3 AMPreisV [19,20]) wurden entsprechend in Abzug gebraucht sowie der Patientenrabatt, wenn fällig.

Diphenhydramin Hevert® unterliegt als solitäres Arzneimittel ohne Festbetrag dem Herstellerabschlag von 7% und dem Moratoriumsrabatt, § 130a SGB V [19] (Tabelle 3-14).

Goserelin (Zoladex®) ist in den Packungsgrößen N1=1 Stück, N2=2 Stück und N3=3 Stück in den Wirkstärken 3,6 mg und 10,8 mg verfügbar [7]. Goserelin wird als Monatsdepotimplantat verabreicht, so dass bei der kontinuierlichen Therapie mit Goserelin

die Packung mit der längsten Reichdauer die 3-Monats-Depotimplantate N2=2 Stück darstellt. Eine N3-Packung ist in dieser Wirkstärke nicht vorhanden. Goserelin wird kontinuierlich gegeben, so dass die größte Packungsgröße N2=2 Stück als die wirtschaftlichste Packung angenommen wird (Tabelle 3-16).

Buserelin (Profact®) ist in den Packungsgrößen N1=1 Stück je einmal als 2-Monats-Depot und als 3-Monats-Depot und N2=2 Stück als 3-Monats-Depot verfügbar [8]. Buserelin wird als Monats-Depotimplantat verabreicht, sodass bei der kontinuierlichen Therapie mit Buserelin die größte Packung mit der längsten Reichdauer die 3-Monats-Depotimplantate N2=2 Stück darstellt. Buserelin wird kontinuierlich gegeben, sodass die Packungsgröße N2=2 Stück als die wirtschaftlichste Packung angenommen wird (Tabelle 3-17).

Leuprorelin (Sixantone®) ist in den Packungsgrößen N1=1 Stück [9] erhältlich. Leuprorelin wird als sechsmonatiges Depot injiziert und auch kontinuierlich gegeben (Tabelle 3-18).

Triptorelin (Pamorelin®) ist in den Packungsgröße N1=1 Stück [10] erhältlich. Triptorelin wird als 6-Monats-Depot injiziert und auch kontinuierlich gegeben (Tabelle 3-19).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde gleich verfahren und zusätzlich die GnRH-Antagonisten Abarelix (Plenaxis®) und Degarelix (Firmagon®) berücksichtigt.

Abarelix (Plenaxis®) ist nur in der Wirkstärke 100 mg in den Packungsgrößen N1=1 Stück und N2=3 Stück verfügbar [11]. Abarelix wird vierwöchentlich injiziert und auch kontinuierlich gegeben, sodass die größte Packung mit der längsten Reichdauer die N2=3 Stück die wirtschaftlichste Packung darstellt (Tabelle 3-20)<sup>5</sup>.

Degarelix (Firmagon®) ist in den Wirkstärken 80 mg und 120 mg verfügbar. Die Anfangsdosis von 240 mg wird anhand der Packung Firmagon® 120 mg N2 = 2 Stück à 120 mg berechnet und die weitere Therapie anhand der Packung Firmagon® 80 mg N3 = 3 Stück à 80 mg [12,13]. Degarelix wird monatlich injiziert und kontinuierlich gegeben (Tabelle 3-21).

---

<sup>5</sup> Gemäß Angabe der Gelben Liste besteht für Plenaxis® ein Lieferengpass bis voraussichtlich 4. Quartal 2014

**Berechnung der GKV-relevanten Preise pro Medikament**

Tabelle 3-13: Berechnung GKV relevanter Preis für Sipuleucel-T

<b>Kosten / Rabatte</b>	<b>Preis</b>
<b>Krankenhausapothekeneinkaufspreis (KAEP)</b>	<b>75.000,00</b>
Mehrwertsteuer (19 %)	14.250,00
<b>Verkaufspreis</b>	<b>89.250,00</b>
Patientenzuzahlung	-10,00
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-5.250,00
<b>GKV-Kosten</b>	<b>83.990,00</b>

Tabelle 3-14: Berechnung GKV relevanter Preis für Diphenhydramin Hevert Ampullen, 17,5 mg, 10 Stück, N2

Kosten / Rabatte	Preis
<b>HAP/ApU [21]</b>	<b>5,78</b>
Großhandelszuschlag gem. AMpreisVO (3,15% + 0,70€, max. 37,80€)	0,88
Großhandelsabschlag (0,85 % des HAP)	-0,05
Apotheken EK nach Großhandelszuschlag	6,61
Apothekenzuschlag (3 % auf Apotheken EK nach Großhandelszuschlag plus 8,35€ und 0,16€)	8,55
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	15,16
Mehrwertsteuer (19 %)	2,88
Apothekenverkaufspreis	<b>18,04</b>
Patientenzuzahlung	-5,00
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-0,40
Preismoratorium, § 130a, Abs. 3b SGB V	1,10
Apothekenrabatt, (1,80 €)	-1,80
<b>GKV-Kosten</b>	<b>9,74</b>

Tabelle 3-15: Berechnung GKV relevanter Preis für Paracetamol

<b>Kosten / Rabatte</b>	<b>Preis</b>
Apothekenabgabepreis [22]  (Das günstigste verfügbare Präparat. Unterliegt einem Festbetrag, daher kein Herstellerabschlag.)	1,50
Mehrwertsteuer (19 %)	0,29
Patientenzuzahlung	-1,34
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag beträgt der Rabatt 7 %)	
Apothekenrabatt (1,80 €)	-0,07
<b>GKV-Kosten</b>	<b>0,38</b>

Tabelle 3-16: Berechnung GKV relevanter Preis für Goserelin

Kosten / Rabatte	Preis
<b>HAP/ApU [23]</b>	<b>772,60</b>
Großhandelszuschlag gem. AMpreisVO (3,15% + 0,70€, max. 37,80€)	25,04
Großhandelsabschlag (0,85 % des HAP)	- 6,57
Apotheken EK nach Großhandelszuschlag	791,07
Apothekenzuschlag (3 % auf Apotheken EK nach Großhandelszuschlag plus 8,35€ und 0,16€)	32,08
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	823,15
Mehrwertsteuer (19 %)	156,40
Apothekenverkaufspreis	979,55
Patientenzuzahlung	-10,00
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-54,08
Apothekenrabatt (1,80 €)	-1,80
<b>GKV-Kosten</b>	<b>913,67</b>

Tabelle 3-17: Berechnung GKV relevanter Preis für Buserelin

<b>Kosten / Rabatte</b>	<b>Preis</b>
<b>HAP/ApU [24]</b>	<b>790,04</b>
Großhandelszuschlag gem. AMpreisVO (3,15% + 0,70€, max. 37,80€)	25,59
Großhandelsabschlag (0,85 % des HAP)	-6,72
Apotheken EK nach Großhandelszuschlag	808,91
Apothekenzuschlag (3 % auf Apotheken EK nach Großhandelszuschlag plus 8,35€ und 0,16€)	32,62
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	841,53
Mehrwertsteuer (19 %)	159,89
Apothekenverkaufspreis	1.001,42
Patientenzuzahlung	-10,00
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-55,30
Apothekenrabatt (1,80 €)	-1,80
<b>GKV-Kosten</b>	<b>934,32</b>

Tabelle 3-18: Berechnung GKV relevanter Preis für Leuprorelin

Kosten / Rabatte	Preis
<b>HAP/ApU [25]</b>	<b>671,71</b>
Großhandelszuschlag gem. AMpreisVO	21,86
Großhandelsabschlag (0,85 % des HAP)	-5,71
Apotheken EK nach Großhandelszuschlag	687,86
Apothekenzuschlag (3 % auf Apotheken EK nach Großhandelszuschlag plus 8,35€ und 0,16€)	28,99
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	716,85
Mehrwertsteuer (19 %)	136,20
Apothekenverkaufspreis	853,05
Patientenzuzahlung	-10,00
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-47,02
Apothekenrabatt (1,80 €)	-1,80
<b>GKV-Kosten</b>	<b>794,23</b>

Tabelle 3-19: Berechnung GKV relevanter Preis für Triptorelin

<b>Kosten / Rabatte</b>	<b>Preis</b>
<b>HAP/ApU [26]</b>	<b>725,00</b>
Großhandelszuschlag gem. AMpreisVO	23,54
Großhandelsabschlag (0,85 % des HAP)	-6,16
Apotheken EK nach Großhandelszuschlag	742,38
Apothekenzuschlag (3 % auf Apotheken EK nach Großhandelszuschlag plus 8,35€ und 0,16€)	30,62
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	773,00
Mehrwertsteuer (19 %)	146,87
Apothekenverkaufspreis	919,87
Patientenzuzahlung	-10,00
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-50,75
Preismoratorium, § 130a, Abs. 3b SGB V	-1,80
<b>GKV-Kosten</b>	<b>857,32</b>

Tabelle 3-20: Berechnung GKV relevanter Preis für Abarelix

Kosten / Rabatte	Preis
<b>HAP/ApU [27]</b>	<b>828,84</b>
Großhandelszuschlag gem. AMpreisVO (3,15% + 0,70€, max. 37,80€)	26,81
Großhandelsabschlag (0,85 % des HAP)	-7,05
Apotheken EK nach Großhandelszuschlag	848,60
Apothekenzuschlag (3 % auf Apotheken EK nach Großhandelszuschlag plus 8,35€ und 0,16€)	33,81
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	882,41
Mehrwertsteuer (19 %)	167,66
Apothekenverkaufspreis	1.050,07
Patientenzuzahlung	-10,00
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-58,02
Apothekenrabatt (1,80 €)	-1,80
<b>GKV-Kosten</b>	<b>980,25</b>

Tabelle 3-21: Berechnung GKV relevanter Preise für Degarelix 120 mg und 80 mg

Kosten / Rabatte	Preis 120 mg	Preis 80 mg
Dosierung: 2x120 + 11*80 an 12 Behandlungstagen		
<b>HAP/ApU [28,29]</b>	<b>247,17</b>	<b>423,00</b>
Großhandelszuschlag gem. AMpreisVO (3,15% + 0,70€, max. 37,80€)	8,49	14,02
Großhandelsabschlag (0,85 % des HAP)	-2,10	-3,60
Apotheken EK nach Großhandelszuschlag	253,55	433,43
Apothekenzuschlag (3 % auf Apotheken EK nach Großhandelszuschlag plus 8,35€ und 0,16€)	15,96	21,35
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	269,51	454,78
Mehrwertsteuer (19 %)	51,21	86,41
Apothekenverkaufspreis	320,72	541,19
Patientenzuzahlung	-10,00	-10,00
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-17,30	-29,61
Apothekenrabatt (1,80 €)	-1,80	-1,80
<b>GKV-Kosten</b>	<b>291,62</b>	<b>499,78</b>

### 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 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie). In der folgenden Aufstellung sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Sipuleucel-T aufgeführt, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sipuleucel-T (Details siehe Tabelle 3-23 bis Tabelle 3-27)	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)	Blutbild	1	3
		Onkologe	1	3
		Infusion	1	3
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
abwartendes Vorgehen	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)	keine		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Drei bis vier Tage vor jeder Applikation von Sipuleucel-T werden dem Patienten zunächst mononukleäre Zellen aus peripherem Blut durch Leukapherese entnommen und in die Produktionsstätte von Dendreon gebracht und dort nach genau definiertem und validiertem GMP (good manufacturing practice) Prozess kultiviert. Anschliessend werden die Zellen geerntet, gewaschen und zum Behandlungszentrum zurückgeschickt, wo sie dem Patienten als

Infusion verabreicht werden. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal im Abstand von etwa zwei Wochen durchgeführt. Somit besteht eine Behandlung aus 3 Infusionen und kann innerhalb von etwa vier Wochen abgeschlossen werden [1].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Pauschale Quartal	70,98 €
Zusatzvereinbarung Onkologie Quartal	28,37 €
Praxisklinische Betreuung / Behandlung (Infusion)	50,85 €
Konsiliarpauschale / Behandlung	8,10 €
Blutbild	1,10 €
<b>Kosten der Verabreichung über gesamte Behandlungsdauer</b> setzen sich wie folgt zusammen: Quartalspauschalen 70,98 € + Zusatzvereinbarung 28,37 € + (Behandlung (Infusion) 50,85 € + Konsiliarpauschale 8,10 € + Blutbild 1,10 €) * 3	<b>279,50 €</b>
<b>Zweckmässige Vergleichstherapie</b>	
Keine zusätzlichen Leistungen	---

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Behandlungskosten durch einen Onkologen wurden folgende Leistungen angesetzt:

- Durchschnittliche Grundpauschale für Onkologen [30] (Tabelle 3-24)
- Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung [31] (Tabelle 3-25)
- Zusatzvereinbarung Onkologie und Laborpauschalen [32] (Tabelle 3-26)

Die untenstehende Liste gibt die Kosten der einzelnen Leistungen basierend auf den jeweiligen EBM-Punkten und dem aktuellen Punktwert [31].

Tabelle 3-24: Grundpauschale Onkologie

EBM Position	EBM Code	EBM Punkte	Wert	Quelle	Kommentar
<b>Onkologie</b>					
Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr (Hämato-/Onkologische Grundpauschale)	13491	306	31,00 €	KBV 2014	Die Pauschale ist nur 1x/Quartal abrechenbar
Grundpauschale ab 60. Lebensjahr (Hämato-/Onkologische Grundpauschale)	13492	320	32,42 €	KBV 2014	Die Pauschale ist nur 1x/Quartal abrechenbar
Onkologie Durchschnitt der Grundpauschalen			32,28 €		Es wurde angenommen, dass 10% der Patienten ein Alter unter 60 Jahre aufweisen und 90% der Patienten 60 Jahre und älter sind. [33]

Tabelle 3-25: Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung

EBM Position	EBM Code	EBM Punkte	Wert	Quelle	Kommentar
Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	13500	191	19,35 €	KBV 2014	Die Pauschale ist nur 1x/Quartal abrechenbar
<b>Zusatzpauschale aplasieinduzierende/ Toxizitäts-adaptierte Therapie</b>					
Zusatzpauschale aplasieinduzierende/ Toxizitäts-adaptierte Therapie	13502	191	19,35 €	KBV 2014	Die Pauschale ist nur 1x/Quartal abrechenbar
Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung 2h Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern	01510	502	50,85 €	KBV 2014	pro Anwendung. Infusion ca. 60 Min mit Vor-/Nachbetreuung

Tabelle 3-26: Zusatzvereinbarung Onkologie und Labor

EBM Position	EBM Code	EBM Punkte	Wert	Quelle	Kommentar
Behandlung solider Tumore	86512		28,37 €	KVWL / GKV-Spitzenverband 2009	Die Pauschale ist nur 1x/Quartal abrechenbar
<b>Labor</b>					
Mechanisierter vollständiger Blutstatus	32122		1,10 €	KBV 2014	
<b>Laboratoriumsmedizinische Pauschalen</b>					
Konsiliarpauschale	12210	80	8,10 €	KBV 2014	1x/Behandlungsfall Die Gebührenordnungsposition 12210 ist für Fachärzte für Transfusionsmedizin auch dann berechnungsfähig, wenn keine Auftragsleistung aus dem Kapitel 32 vorliegt.

Die Kosten der Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen über die gesamte Behandlungsdauer setzen sich wie folgt zusammen: ((Grundpauschale + Zusatzpauschale + Zusatzvereinbarung Onkologie) x Anzahl der Quartale)).

Die Abrechnung der praxisklinischen Betreuung erfolgt pro Infusion, die Laborpauschale erfolgt pro Blutentnahme.

Der Produktinformation für Sipuleucel-T zufolge erfolgt die Gabe 3-mal innerhalb von ca. 14 Tagen. In der Zulassungstudie war die maximale Behandlungsdauer 15 Wochen. Es wird durchschnittlich mit 1 Quartal gerechnet.

Die Kosten der Verabreichung über die gesamte Behandlungsdauer setzen sich daher wie folgt zusammen: die einmalig abrechenbare Quartalspauschalen für die Onkologie zuzüglich der Kosten für die dreimalig abrechenbare Konsiliarpauschale und für das dreimalig abrechenbare Blutbild.

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (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.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population von insgesamt 19.724 Patienten (Bereich 13.510 – 25.938). In der folgenden Aufstellung sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Sipuleucel-T aufgeführt, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen. Diese Kosten fallen einmal pro Patient an.

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
Sipuleucel-T Details siehe Tabelle 3-23	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)	Kosten der ambulanten Behandlung durch einen Onkologen, onkologische Pauschale, 3malige Infusion und 3malige Konsiliarpauschale	276,20 €	5.447.768,80 €
		Labor	3,30 €	65.089,20 €
<b>Gesamt</b>			<b>279,50 €</b>	<b>5.512.858,00 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Abwartendes Vorgehen	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine	keine		

	Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)	
--	---	--

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-28: 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 <sup>a</sup>
Sipuleucel-T (einmalig anfallende Arzneimittelkosten)	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)	83.990,00 €	1.656.618.760,00€
<b>Vor- und Begleitbehandlung</b>			
Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen (basierend auf den Kosten der ambulanten Behandlung durch einen Onkologen, onkologische Pauschale und 3malige Konsiliarpauschale) (einmalig anfallende Kosten)		276,20 €	5.447.768,80 €
Labor (einmalig anfallende Kosten)		3,30 €	65.089,20 €
Prämedikation Antihistaminikum (einmalig anfallende Kosten)		8,34 €	164.498,16 €
Prämedikation Paracetamol (einmalig anfallende Kosten)		0,09 €	1.775,16 €
Goserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		1.827,32 €	36.042.059,68 €
Buserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		1.868,64 €	36.857.055,36 €
Leuprorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		1.588,46 €	31.330.785,04 €
Triptorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		1.714,64 €	33.819.559,36 €
<b>Gesamt</b>		<b>85.866,39€ - 86.146,57€</b>	<b>1.693.628.676,36€ - 1.699.154.946,68€<sup>6</sup></b>

<sup>6</sup> Dies ist ein theoretischer Wert, der unter der Annahme zustande kommt, dass alle Patienten in der Zielpopulation innerhalb eines Jahres mit Sipuleucel-T behandelt werden. Die tatsächlichen Kosten fallen wesentlich geringer aus, siehe dazu auch Kapitel 3.3.6

<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Abwartendes Vorgehen	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)		
Abwartendes Vorgehen		./.	./.
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.827,32 €	36.042.059,68 €
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.868,64 €	36.857.055,36 €
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.588,46 €	31.330.785,04 €
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.714,64 €	33.819.559,36 €
Abarelix (alternativ zu Degarelix)		4.901,25 €	96.672.255,00 €
Degarelix (alternativ zu Abarelix)		3.040,41 €	59.969.046,84 €
		<b>1.588,46€ - 6.769,89 €</b>	<b>31.330.785,04 € - 133.529.310,36 €</b>
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten setzen sich zusammen aus den einmalig anfallenden Kosten für Sipuleucel-T, die Prämedikation und die zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel sowie den Jahreskosten für die erforderlichen Medikamente zur ADT (Tabelle 3-28).

Die Jahrestherapiekosten für die Medikamente wurden folgendermaßen berechnet:

Die Berechnungen der Medikamentenkosten basierten auf der günstigsten Packungsgröße der verwendeten Medikamente bzw. der in der Zulassungsstudie im Mittel verabreichten Dosierung (Diphenhydramin, Paracetamol) (vgl. Tabelle 3-11). Mit diesen Angaben und den Kosten der jeweiligen Arzneimittel wurden die Kosten pro Patient in der jeweiligen Population berechnet. Die sich daraus ergebenden Medikamentenkosten pro Patient wurden zu den Kosten für GKV-Leistungen Urologen/Hämato-Onkologen sowie zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen addiert und zuletzt mit den Patientenzahlen der jeweiligen Population bzw. Patientengruppe zu den gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV multipliziert. Es bleibt zu beachten, dass dies einen theoretischen Wert darstellt, der unter der Annahme zustande kommt, dass alle Patienten in der Zielpopulation innerhalb eines Jahres mit Sipuleucel-T behandelt werden. Die tatsächlichen Kosten fallen wesentlich geringer aus, siehe dazu auch Kapitel 3.3.6

In Anlehnung an die vom IQWiG durchgeführte Nutzenbewertung von Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) wurden für die zVT als unterste Grenze das günstigste GnRH-Analog (Leuprorelin) verwendet, für die oberste Grenze das teuerste GnRH-Analogen plus einem GnRH-Antagonisten verwendet (Buserelin + Abarelix) [16].

### 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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Zahl, der in der GKV versicherten Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 19.724 (13.510 - 25.938) Männer für das Jahr 2014 geschätzt. Der tatsächliche Versorgungsanteil für Sipuleucel-T ist abhängig von der Therapieeignung der Patienten, d.h. Berücksichtigung von Kontraindikationen, der Verfügbarkeit alternativer Therapieansätze, der Patienten bzw. Arztpräferenz sowie von der zu erwartenden Marktdurchdringung.

Nach Dendreon interner Schätzung resultiert daraus ein Versorgungsanteil von 14,5% in der Zielpopulation. Daraus ergibt sich ein Patientenkollektiv von 2.860 (1.959 – 3.761) Männern, die pro Jahr mit Sipuleucel-T behandelt werden und in der GKV versichert sind.

Die Kosten für die Zielpopulation (2.860 Patienten) belaufen sich somit für Sipuleucel-T auf 245.577.875,40 € - 246.379.190,20 €.

*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.*

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Beschaffung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 verwendeten Informationen wird nachfolgend dargestellt:

Begleittherapien und Behandlungsmodi Sipuleucel-T:

Die Verabreichung und die Verabreichungsfrequenz von Sipuleucel-T wurden aus der Produktbeschreibung [1] und die damit zusammenhängenden Kosten aus dem EBM [31] und öffentlich zugänglichen Quellen entnommen [30,32,34].

Die Auswahl der im Abschnitt 3.3 betrachteten Begleitmedikamente für die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgte anhand der Deutschen S3-Leitlinie [15]. Die Angaben zum Behandlungsmodus hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs notwendiger Untersuchungen wurden einer Publikation von Scher et al. [14] entnommen. Die Behandlungen während des abwartenden Vorgehens basieren auf der S3 Leitlinie [15]. Behandlungsmodus und -dauer der Begleitmedikamente wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen.

### Arzneimittelpreise

Die AVP, Festbeträge, die gesetzlich vorgeschriebenen Zuschläge und Rabatte der aufgeführten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand August 2014). Die Berechnungen der Medikamentenkosten basierten auf der jeweils günstigsten Packungsgröße der verwendeten Medikamente und der in der Zulassungsstudie im Mittel verabreichten Dosierung (Diphenhydramin, Paracetamol).

### Versorgungsanteile

Die Schätzung der Versorgungsanteile von Sipuleucel-T basieren auf einer internen Schätzung der Marktanteile von Dendreon.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Provenge [Online]. In: European Medicines Agency. 03.10.2013 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002513/WC500151099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf).
2. Fachinformation Paracetamol BC 500 mg Tabletten (BERLIN-CHEMIE AG) (Stand September 2013) [Online]. In: PharmNet.Bund Arzneimittelinformationssystem. 2013 [Zugriff am 11.09.2014]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2013/11/28/2107928/OBFM8B309A1F01CED119.pdf>.
3. Fachinformation Diphenhydramin-Hevert (Hevert) (Stand November 2012) [Online]. In: PharmNet.Bund Arzneimittelinformationssystem. 2012 [Zugriff am 08.09.2014]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2013/02/05/0345845/OBFM72DF5C0C01CDC13E.rtf>.
4. Dendreon Corporation. Clinical Study Report. sipuleucel-T (APC8015). A randomized, double blind, placebo-controlled trial of immunotherapy with autologous antigen-loaded dendritic cells (Provenge®, APC8015) for asymptomatic, metastatic, hormone refractory prostate cancer D9902A. 01.06.2006.
5. Dendreon Corporation. Clinical Study Report. sipuleucel-T (APC8015). A randomized, double blind, placebo-controlled trial of immunotherapy with autologous antigen-loaded dendritic cells (Provenge®, APC8015) for asymptomatic, metastatic, hormone refractory prostate cancer D9901. 01.06.2006.
6. Dendreon Corporation. Clinical Study Report. sipuleucel-T (APC8015). A randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial of immunotherapy with autologous antigen presenting cells loaded with PA2024 (Provenge®, sipuleucel-T, APC8015) in men with metastatic androgen independent prostatic adenocarcinoma D9902B. 06.12.2013.
7. Fachinformation Zoladex® 10,8mg (AstraZeneca) (Stand April 2014) [Online]. In: Rote Liste. 2014 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
8. Fachinformation Profact® Depot 9,45mg 3-Monatsimplantat (Apogepha) (Stand Juni 2013) [Online]. In: Rote Liste. 2013 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
9. Fachinformation Sixantone® 30mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel (Takeda) (Stand November 2013) [Online]. In: Rote Liste. 2013 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.

10. Fachinformation Pamorelin® LA 22,5mg (Ipsen Pharma) (Stand Februar 2013) [Online]. In: Rote Liste. 2013 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
11. Fachinformation Plenaxis, 100mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Speciality European Pharma Limited) (Stand Mai 2008).
12. Fachinformation FIRMAGON 80mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Ferring Arzneimittel) (Stand September 2013) [Online]. In: Rote Liste. 2013 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
13. Fachinformation FIRMAGON 120mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Ferring Arzneimittel) (Stand September 2013) [Online]. In: Rote Liste. 2013 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
14. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148-59.
15. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [Online]. In: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2011 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf).
16. IQWiG. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. [Online]. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 11.04.2013 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11\\_A13-06\\_Abirateronacetat\\_neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf).
17. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO). Amtlicher ATC-Code [Online]. In: Wissenschaftliches Institut der AOK. 2014 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: [http://wido.de/aml\\_atc-code.html](http://wido.de/aml_atc-code.html).
18. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. [Online]. In: Wissenschaftliches Institut der AOK. 04.2014 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: [http://www.wido.de/arz\\_atcddd-klassifi.html](http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html).
19. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) [Online]. In: Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). 27.03.2014 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf).

20. *Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [Online]. In: Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). 27.03.2014 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ampreisv/gesamt.pdf>.*
21. *Diphenhydramin Hevert Ampullen [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 01.09.2014]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.*
22. *Paracetamol 500mg 1A Pharma Tabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 15.07.2013 [Zugriff am 01.09.2014]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.*
23. *Zoladex 10,8mg 3-Monats Depot Implant.i.e.F.-Spr. [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 01.09.2014]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.*
24. *Profact Depot 9,45mg 3-Monatsimplant.i.e.F.-Spr. [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 01.09.2014]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.*
25. *Sixantone Fertigspritzen [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 01.09.2014]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.*
26. *Pamorelin LA 22,5mg Trockensubst.m.Lösung [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 01.09.2014]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.*
27. *Plenaxis 100mg Pulv.+Lsg.M.z.Herst.e.Inj.Susp. [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 01.09.2014]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.*
28. *Firmagon 80mg Pulv.u.Lsg.M.z.Hers.e.Inj.Lsg. [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 01.09.2014]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.*
29. *Firmagon 120mg Pulv.u.Lsg.M.z.Hers.e.Inj.Lsg. [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 01.09.2014]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.*
30. *GKV-Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung über qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen) [Online]. In: GKV-Spitzenverband. 13.07.2009 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/aerztliche\\_versorgung/bundesmantelvertrag/bmv\\_anlagen/anlage\\_7\\_onkologie-vb\\_ekv.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/aerztliche_versorgung/bundesmantelvertrag/bmv_anlagen/anlage_7_onkologie-vb_ekv.pdf).*
31. *Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen [Online]. In: Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014 [Zugriff*

- am 29.09.2014]. URL:  
[http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2014.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2014.pdf).
32. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL). Symbolnummern (SNR). Teil 4: Besondere Vereinbarungen. Onkologie Vereinbarungen [Online]. In: Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. 2014 [Zugriff am 14.03.2014]. URL:  
[https://www.kvwl.de/arzt/abrechnung/snr/t\\_04/t4-09.htm](https://www.kvwl.de/arzt/abrechnung/snr/t_04/t4-09.htm).
33. Robert Koch Institut (RKI). Heft 36: Prostataerkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [Online]. In: Robert Koch Institut. 2007 [Zugriff am 14.03.2014]. URL:  
[http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ\\_34.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_34.pdf).
34. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL). Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 BMV) [Online]. In: Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. 2010 [Zugriff am 14.03.2014]. URL:  
[http://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/onkologie/onkologie\\_ergaenzung.pdf](http://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/onkologie/onkologie_ergaenzung.pdf).

### 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.

#### Anwendungsgebiete

Sipuleucel-T ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

#### Dosierung und Art der Anwendung

Sipuleucel-T muss unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der medizinischen Behandlung von Prostatakarzinom hat, verabreicht werden. Die Anwendung sollte in einem klinischen Umfeld erfolgen, in dem Wiederbelebungsgäräte jederzeit zur Verfügung stehen.

### Dosierung

Eine Dosis Sipuleucel-T enthält mindestens  $50 \times 10^6$  autologe CD54+-Zellen, aktiviert mit PAP-GM-CSF und suspendiert in 250 ml Ringer-Lactat-Lösung, in einem versiegelten, patientenspezifischen Polyolefin-Beutel.

Die empfohlene Behandlung beläuft sich auf 3 Dosen in etwa zweiwöchigen Abständen. Jeder Dosis Sipuleucel-T geht eine Standard-Leukapherese ca. 3 Tage vor dem geplanten Infusionstermin voraus. Vor der ersten Leukapherese sollte ein komplettes Blutbild (CBC) erstellt werden, wobei die Werte innerhalb der für die lokale Einrichtung akzeptablen Bereiche liegen sollten. Zusätzliche CBC-Tests können entsprechend den lokalen Bestimmungen durchgeführt werden.

Falls bei einem Patienten eine geplante Sipuleucel-T-Infusion aus irgendeinem Grund nicht durchgeführt werden kann, muss der Patient einer zusätzlichen Leukapherese unterzogen werden, wenn die Behandlung weitergeführt werden soll. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung über diese Möglichkeit informiert werden. In kontrollierten klinischen Studien benötigten 25,4% der mit Sipuleucel-T behandelten Patienten mehr als 3 Leukaphereseverfahren, um 3 Infusionen zu erhalten. Basierend auf den Erfahrungen bei mehr als 5.000 Patienten nach der Markteinführung beträgt diese Inzidenz ca. 19% (siehe Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). In kontrollierten klinischen Studien lag das Dosierungsintervall im Bereich von 1–15 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

### Medikamentöse Vorbehandlung

In klinischen Studien wurden häufig akute Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Übelkeit und Gelenksschmerzen beobachtet. Um derartige Reaktionen abzuschwächen, erfolgte in klinischen Studien vor der Infusion eine medikamentöse Vorbehandlung, bestehend aus Paracetamol und einem Antihistaminikum.

Um die potenziellen akuten Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost und/oder Fieber zu minimieren, wird empfohlen, die Patienten ungefähr 30 Minuten vor der Verabreichung von Sipuleucel-T oral mit Paracetamol und einem Antihistaminikum vorzubehandeln. Die Paracetamol- und Antihistaminikum-Dosen sollten entsprechend den örtlichen Gepflogenheiten verabreicht werden.

Falls eine Vorbehandlung erfolgt, sollte der Zustand des Patienten und mögliche Gegenanzeigen/Wechselwirkungen berücksichtigt werden.

### Dosisanpassungen

Im Falle einer akuten Infusionsreaktion kann die Infusion je nach dem Schweregrad der Reaktion unterbrochen oder verlangsamt werden. Eine geeignete medikamentöse Therapie, die aus Paracetamol, intravenösen H1- und/oder H2-Blockern und niedrig dosiertem intravenösem Pethidin bestehen könnte, sollte nach Bedarf verabreicht werden.

In kontrollierten klinischen Studien benötigten 23,8% der mit Sipuleucel-T behandelten Patienten am Tag der Infusion Opioide (eine Pethidin-Einzeldosis) zur Behandlung von Infusionsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Falls die Infusion mit Sipuleucel-T unterbrochen werden muss, sollte sie nicht fortgesetzt werden, wenn der Infusionsbeutel mehr als 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 6.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

### Besondere Personengruppen

#### *Ältere Personen*

Bei älteren Personen sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Sipuleucel-T wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Es kann keine spezifische Dosisempfehlung für diese Patienten abgegeben werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Hyperkaliämie und/oder Patienten, die eine kaliumarme Diät einhalten*

Sipuleucel-T wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Der Kaliumgehalt pro Infusion sollte bei der Verabreichung an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die eine kaliumarme Diät einhalten, berücksichtigt werden. Eine Hyperkaliämie ist vor der Verabreichung von Sipuleucel-T zu korrigieren (siehe Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Sipuleucel-T bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in der Indikation des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

#### Art der Anwendung

Sipuleucel-T ist ausschließlich für die autologe Anwendung durch intravenöse Infusion bestimmt.

Sipuleucel-T sollte über einen Zeitraum von ca. 60 Minuten intravenös infundiert werden. Der gesamte Beutelinhalt sollte infundiert werden. Es ist kein Zellfilter zu verwenden. Die Vitalzeichen sollten mindestens 30 Minuten vor und 30 Minuten nach jeder Infusion geprüft werden. Die Patienten sollten nach jeder Infusion mindestens 30 Minuten lang beobachtet werden. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder mit dem Risiko einer kardialen Ischämie sollten die Ärzte eine Beobachtung der Patienten über mindestens 60 Minuten nach jeder Infusion in Erwägung ziehen, wobei die Vitalzeichen 30 Minuten und 60 Minuten nach der Infusion zu prüfen sind.

Falls die Infusion mit Sipuleucel-T unterbrochen werden muss, darf sie nicht fortgesetzt werden, wenn der Infusionsbeutel mehr als 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt wurde.

#### Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Sipuleucel-T wird nicht auf übertragbare Infektionskrankheiten geprüft und kann daher mit dem Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten auf das medizinische Fachpersonal, von dem das Produkt gehandhabt wird, verbunden sein. Bei der Handhabung von Sipuleucel-T sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Es muss sichergestellt werden, dass das Formular „Nachweis über den GENEHMIGTEN Status des Endprodukts“ vom Inhaber der Zulassung erhalten wurde und dass das Produkt nicht abgelaufen ist (siehe Abschnitt 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Vor der Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen eindeutigen Patientendaten auf dem Sipuleucel-T-Beutel und auf dem Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ übereinstimmt.

Der Beutel sollte aus dem isolierten Polyurethan-Behälter genommen und auf undichte Stellen, äußere Beschädigung, Fremdstoffpartikel oder Klümpchen/Gerinnsel untersucht werden.

Der Beutelinhalt hat ein leicht trübes und creme- bis rosafarbenes Aussehen. Der Inhalt des Beutels sollte vorsichtig gemischt und resuspendiert werden, wobei er auf Partikel, Klümpchen oder Gerinnsel kontrolliert werden soll. Kleine Klümpchen aus Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen.

Sipuleucel-T darf nicht verabreicht werden, falls während der Handhabung Flüssigkeit aus dem Beutel austritt oder falls der Beutel weiterhin Partikel oder Klümpchen aufweist.

Ausführliche Anweisungen zur Zubereitung und Handhabung von Sipuleucel-T, siehe Abschnitt 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

#### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genannten sonstigen Bestandteile.

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Allgemeines

Sipuleucel-T ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Vor der Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen eindeutigen Patientendaten auf dem

Sipuleucel-T-Beutel und auf dem Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.2 und 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

### Akute Infusionsreaktionen

Akute Infusionsreaktionen wurden bei mit Sipuleucel-T behandelten Patienten beobachtet. Zu den akuten Infusionsreaktionen (innerhalb eines Tages nach der Infusion berichtet) gehörten unter anderem Fieber, Schüttelfrost, respiratorische Ereignisse (Dyspnoe, Hypoxie und Bronchospasmus), Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Hypertonie und Tachykardie. Im Falle einer akuten Infusionsreaktion kann abhängig vom Schweregrad der Reaktion entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen werden. Je nach Bedarf ist eine geeignete medikamentöse Therapie zu verabreichen.

In kontrollierten klinischen Studien benötigten 23,8% der mit Sipuleucel-T behandelten Patienten am Tag der Infusion Opioide (eine Pethidin-Einzeldosis) zur Behandlung von Infusionsreaktionen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

### Infektion

Patienten mit positiven serologischen Befunden für das humane Immundefizienz-Virus [HIV]-1 und -2, das humane T-Zell-lymphotropische Virus [HTLV]-1 sowie Hepatitis B und C wurden aus kontrollierten klinischen Studien ausgeschlossen. Für diese Patienten liegen keine Daten vor.

Die Verabreichung von Sipuleucel-T sollte bei Patienten mit einer aktiven systemischen Infektion verschoben werden, bis diese abgeklungen ist. Schwere Infektionen einschließlich Sepsis wurden bei mit Sipuleucel-T behandelten Patienten beobachtet. Einige schwere Infektionen und Sepsis waren auf die Anwendung von zentralen Venenkathetern (ZVK) zurückzuführen. Um das Risiko von katheterbedingten Infektionen zu reduzieren, sollten ZVK nur bei Patienten mit schwierigem peripherem Venenzugang in Erwägung gezogen werden. Diese Patienten sollten engmaschig auf objektive und subjektive Symptome einer Infektion überwacht werden.

### Embolische und thrombotische Ereignisse

Sipuleucel-T sollte bei Patienten mit embolischen und thrombotischen Ereignissen in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

### Zerebrovaskuläre Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien wurden zerebrovaskuläre Ereignisse (häorrhagischer und ischämischer Schlaganfall) bei 3,5 % der Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe,

verglichen mit 2,6 % der Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet. Die klinische Signifikanz ist unklar.

### Herz-Kreislauf-Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien wurden Myokardinfarkte bei 0,8% der Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe, verglichen mit 0,3% der Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet. Die klinische Bedeutung ist ungewiss.

### Immungeschwächte Patienten

Bei immungeschwächten Patienten einschließlich Patienten unter systemischer Immunsuppressionstherapie, ist Sipuleucel-T nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen/Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht einzusetzen. Für diese Patienten liegen keine Daten vor.

### Mikrobiologische Tests

Sipuleucel-T wird für die Infusion auf der Basis der mikrobiellen und Sterilitätsergebnisse aus mehreren Tests freigegeben: Bestimmung der mikrobiellen Kontaminierung mittels Gramfärbung, Endotoxingehalt und prozessinterner Sterilität bei zweitägiger Inkubation, um die Abwesenheit von mikrobiellem Wachstum zu ermitteln. Die endgültigen Ergebnisse (siebentägige Inkubation) des Sterilitätstests liegen zum Zeitpunkt der Infusion noch nicht vor. Sollten die Ergebnisse der Sterilitätstests hinsichtlich einer mikrobiellen Kontaminierung positiv werden, nachdem Sipuleucel-T für die Infusion genehmigt wurde, wird der Inhaber der Zulassung den behandelnden Arzt davon in Kenntnis setzen und vom Arzt möglicherweise zusätzliche Informationen anfordern, um die Ursache der Kontaminierung festzustellen. Der Arzt sollte den Patienten gegebenenfalls überwachen und/oder behandeln.

### Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung zur Kontrolle von Infektionskrankheiten

Sipuleucel-T wird aus menschlichem Blut des betreffenden Patienten hergestellt und wird nicht auf übertragbare Infektionserreger geprüft. Das Leukapheresematerial von Patienten wird auf übertragbare Infektionserreger in Übereinstimmung mit den geltenden Anforderungen des Mitgliedslandes getestet. Da Sipuleucel-T jedoch ein autologes Präparat ist, schließt ein positives Testergebnis die Herstellung des Produkts nicht aus. Daher können das Leukapheresematerial von Patienten und Sipuleucel-T das Risiko einer Übertragung von infektiösen Viren (HIV-1 und -2, Hepatitis B und C) auf medizinisches Fachpersonal, von dem das Produkt gehandhabt wird, mit sich bringen. Das medizinische Fachpersonal sollte daher beim Umgang mit Leukapheresematerial oder Sipuleucel-T entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergreifen.

Außerdem ist die Möglichkeit/das Risiko einer Übertragung von infektiösen Viren auf einen Patienten nicht vollständig auszuschließen, wenn dieser nicht der vorgesehene Empfänger des Präparats ist. Es ist daher wichtig, dass die Verfahren zur Handhabung und Verabreichung des Produkts genau eingehalten werden (siehe Abschnitt 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Es wird dringend empfohlen, dass nach Abschluss jeder Sipuleucel-T-

Infusion das patientenspezifische Etikett auf dem Infusionsbeutel, das den Patientennamen, die Produktbezeichnung sowie die Chargenbezeichnung zur Chargenrückverfolgung enthält, entfernt und auf die Patientenakte geklebt wird, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Chargenbezeichnung aufrechtzuhalten.

#### Fälle, in denen Sipuleucel-T nicht infundiert werden kann

In einigen Fällen kann es sein, dass der Patient eine geplante Infusion mit Sipuleucel-T nicht erhalten kann. Mögliche Gründe dafür sind, dass die Freigabekriterien während der Herstellung nicht erfüllt werden, dass das Haltbarkeitsdatum abgelaufen ist oder dass der Patient die vorgesehene Infusionszeit nicht einhalten kann. In solchen Fällen muss sich der Patient möglicherweise einer zusätzlichen Leukapherese unterziehen, wenn die Behandlung fortgesetzt werden soll. Es wird empfohlen, einen Mindestabstand von 2 Wochen zwischen den Leukapherese-Verfahren einzuhalten. In kontrollierten klinischen Studien benötigten 25,4% der mit Sipuleucel-T behandelten Patienten mehr als 3 Leukaphereseverfahren, um 3 Infusionen zu erhalten. Basierend auf den Erfahrungen bei mehr als 5.000 Patienten nach der Markteinführung beträgt diese Inzidenz ca. 19% (siehe Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

#### Immunisierungen

Die Risiken und Nutzen einer Impfung während der Durchführung einer Behandlung mit Sipuleucel-T wurden nicht untersucht. Daher sollte die Verabreichung von Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder inaktivierten Impfstoffen während der Behandlung mit Sipuleucel-T sorgfältig überlegt werden.

#### Schulungsunterlagen

Alle Ärzte, die beabsichtigen, Sipuleucel-T zu verschreiben, müssen die Schulungsunterlagen lesen und ein Formular zum Nachweis der Schulung unterzeichnen. Die Ärzte müssen die Schulungsunterlagen sowie die Gebrauchsinformation und den Patientenausweis an den Patienten abgeben.

#### Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält ca. 800 mg Natrium pro Infusion. Dies muss bei Patienten, die eine natriumarme Diät erhalten, berücksichtigt werden. Das Präparat enthält auch ca. 45 mg Kalium pro Infusion, was bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die eine kaliumarme Diät erhalten, zu beachten ist.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Hyperkaliämie*

Der Kalium- und Natriumgehalt pro Infusion sollte bei der Verabreichung an Patienten mit Herz-Kreislauf-Krankheiten und/oder eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden. Eine Hyperkaliämie ist vor der Verabreichung von Sipuleucel-T zu korrigieren (siehe Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung der Wechselwirkungen mit Sipuleucel-T durchgeführt.

Sipuleucel-T soll das Immunsystem stimulieren. Immungeschwächte Patienten und Patienten unter systemischer Immunsuppressionstherapie wurden aus kontrollierten klinischen Studien ausgeschlossen. Die gleichzeitige Verwendung von Immunsuppressiva (etwa systemische Kortikosteroide) kann seine Wirksamkeit und/oder Sicherheit verändern. Daher ist die gleichzeitige Verwendung von Immunsuppressiva (etwa systemischen Kortikosteroiden) während der Behandlung mit Sipuleucel-T zu vermeiden. Die Patienten sollten sorgfältig untersucht werden, um festzustellen, ob es medizinisch angebracht ist, vor der Behandlung mit Sipuleucel-T die Verabreichung von Immunsuppressiva abzubrechen (siehe Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Sipuleucel-T ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

### Stillzeit

Sipuleucel-T ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

### Fertilität

Die Wirkung auf die männliche Fertilität ist nicht bekannt.

Aufgrund der Art und der vorgesehenen klinischen Anwendung dieses autologen Zelltherapieprodukts werden konventionelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nicht als relevant angesehen.

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

Sipuleucel-T hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es zu Müdigkeit, Schwindel, Ohnmacht, Schüttelfrost und Kopfschmerzen führen kann. Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome nach der Infusion auftreten.

## **Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsbeurteilung von Sipuleucel-T basiert auf den Daten von 601 Patienten mit Prostatakarzinom in vier randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien (3 Studien bei metastasierendem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und 1 Studie bei Androgen-abhängigem Prostatakarzinom) sowie auf Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung.

Zu den schweren Nebenwirkungen gehören akute Infusionsreaktionen, Katheter-Sepsis, Staphylokokken-Bakteriämie, Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Übelkeit, Arthralgie, Kopfschmerzen und Erbrechen.

In der kontrollierten, randomisierten Zulassungsstudie (D9902B, IMPACT, siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) wurde Sipuleucel-T bei 1,5 % der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Einige Patienten entwickelten eine Infektion wie etwa Sepsis. Bei einigen Patienten kam es auch zu Infektionen aufgrund des kontaminierten Präparats. Eine kleine Zahl dieser Patienten brach deshalb die Behandlung ab.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf den Erfahrungen aus klinischen Prüfungen und auf nach der Markteinführung gewonnenen Erfahrungen. Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens aufgelistet:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-29: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Häufig	Bakteriämie
	Gelegentlich	Katheter-Sepsis Katheterbedingte Infektion Infektion der Katheter-Eintrittsstelle Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr häufig	Anämie*
	Häufig	Thrombozytopenie*
	Gelegentlich	Eosinophilie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Schwindel Parästhesie* orale Parästhesie* Kopfschmerzen
	Häufig	Apoplexie Transitorische ischämische Attacke Tremor Hypoästhesie Rückenmarkskompression

		Synkope
	Gelegentlich	Hirnfarkt
<b>Herzerkrankungen</b>	Häufig	Vorhofflimmern
	Gelegentlich	Myokardinfarkt Myokardischämie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Häufig	Hypertonie Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Häufig	Hypoxie Giemen Dyspnoe
	Gelegentlich	Bronchospasmus
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Erbrechen Übelkeit
	Häufig	Bauchschmerzen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Häufig	Hautausschlag Übermäßige Schweißabsonderung Juckreiz Urtikaria
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Sehr häufig	Arthralgie Myalgie
	Häufig	Muskelkrämpfe*
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Häufig	Hämaturie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Schüttelfrost Müdigkeit Fieber Schmerzen Asthenie
	Häufig	Grippeartige Erkrankung Beschwerden in der Brust
	Gelegentlich	Reaktion an der Infusionsstelle
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	Sehr häufig	Citrat-Toxizität*

\* Primär mit der Leukapherese assoziiert

### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

#### Akute Infusionsreaktionen

In kontrollierten klinischen Studien entwickelten 71,2 % der Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe eine akute Infusionsreaktion. Die häufigsten Reaktionen ( $\geq 20$  %) waren Schüttelfrost, Fieber und Müdigkeit. Bei 95,1 % der Patienten, die über akute Infusionsreaktionen berichteten, waren die Ereignisse leicht oder mäßig. Fieber und Schüttelfrost gingen im Allgemeinen innerhalb von 2 Tagen zurück (71,9 % bzw. 89,0 %).

In kontrollierten klinischen Studien wurden schwere (Grad 3) akute Infusionsreaktionen bei 3,5 % der Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe berichtet. Zu den Reaktionen gehörten

Schüttelfrost, Fieber, Müdigkeit, Asthenie, Dyspnoe, Hypoxie, Bronchospasmus, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypertonie, Muskelschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Die Inzidenz von schweren Reaktionen war nach der zweiten Infusion höher (2,1 % versus 0,8 % nach der ersten Infusion) und ging dann nach der dritten Infusion auf 1,3 % zurück. Einige (1,2 %) der Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe wurden innerhalb eines Tages nach der Infusion zur Behandlung von akuten Infusionsreaktionen hospitalisiert. Bei Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe wurden keine akuten Infusionsreaktionen vom Grad 4 oder 5 berichtet.

In kontrollierten klinischen Studien benötigten 23,8% der mit Sipuleucel-T behandelten Patienten am Tag der Infusion aufgrund von Infusionsreaktionen Opioide (eine Pethidin-Einzeldosis), verglichen mit 2,4% der Patienten in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Nach der Markteinführung wurden schwere akute Infusionsreaktionen, einschließlich Hypotonie und Synkopen, beobachtet. Einige davon führten zur Hospitalisierung.

Die Patienten sollten über die Möglichkeit von Spätreaktionen informiert werden und angewiesen werden, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn Symptome wie Dyspnoe, Bronchospasmus, Schwindel, Hautausschlag oder Fieber auftreten.

### Infektion

In kontrollierten klinischen Studien traten bei 27,5 % der Probanden in der Sipuleucel-T-Gruppe und bei 27,7 % der Probanden in der Kontrollgruppe Infektionen auf. Bei 4,7 % der Probanden in der Sipuleucel-T-Gruppe und bei 4,0 % der Probanden in der Kontrollgruppe kam es zu schweren Infektionen. Die am häufigsten beobachteten schweren Infektionen in der Sipuleucel-T-Gruppe waren Katheter-Sepsis (0,7 %), Staphylokokken-Bakteriämie (0,7 %), Sepsis (0,7 %), Staphylokokken-Sepsis (0,5 %) und Pneumonie (0,5 %).

Aus Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung liegen Berichte über schwere Infektionen vor einschließlich gerätebedingter Infektionen, gerätebedingter Sepsis, Lungenentzündung, Sepsis, Bakteriämie und Harnwegsinfektionen.

### Mit der Leukapherese assoziierte Nebenwirkungen

Jede Dosis Sipuleucel-T erfordert eine Standard-Leukapherese ca. 3 Tage vor der Infusion. Citrat ist im Allgemeinen der bevorzugte Gerinnungshemmer während der Leukapherese und kann zu Hypokalzämie führen. Zu den Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien am häufigsten  $\leq 1$  Tag nach der Leukapherese berichtet wurden, gehörten Citrat-Toxizität (14,6 %), orale Parästhesie (12,0 %) und Parästhesie (11,1 %). Zu den weiteren Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien häufig  $\leq 1$  Tag nach der Leukapherese beobachtet wurden, gehörten Müdigkeit (5,5 %), Muskelkrämpfe (4,0 %), Schüttelfrost (3,0 %), Schwindel (2,8 %) und Anämie (2,8 %). Außerdem wurde in Spontanmeldungen nach der Markteinführung über Fälle von Thrombozytopenie berichtet, die zeitlich der Leukapherese zuzuordnen waren.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Überdosierung**

Jede Infusion mit Sipuleucel-T beinhaltet die maximale Zahl von Zellen, die aus einer einzelnen Leukapherese hergestellt werden können. Die Zahl der Zellen in Sipuleucel-T ist nicht größer als die Zahl der Zellen aus der Leukapherese. Es ist kein Fall von Überdosierung aus einer einzelnen Infusion oder einem kompletten Therapiezyklus mit Sipuleucel-T bekannt.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Entsprechend den Angaben in Anhang IIB des EPAR (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) ist Provenge<sup>®</sup> ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel [2].

Die folgenden Angaben zu Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>) wurden dem Anhang IIC des EPAR entnommen [3].

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

Nicht zutreffend.

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

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend. Der EPAR für Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>) enthält keinen Anhang IV. Alle Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Sipuleucel-T finden sich in Abschnitt 3.4.4.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 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.*

Die folgenden Angaben zu Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem Anhang IID des EPAR entnommen [4].

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Bevor Provenge in jedem Mitgliedsstaat auf den Markt gebracht wird, stimmt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Informationsmaterials mit der zuständigen nationalen Behörde ab. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vereinbart mit der zuständigen nationalen Behörde auch die Anforderungen für eine vorherige Prüfung der Apheresezentren und Schulungskurse für medizinisches Fachpersonal bezüglich der Anwendung von Provenge.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass das gesamte medizinische Fachpersonal, das Provenge voraussichtlich verschreiben oder anwenden wird, Folgendes erhält:

1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
2. Informationsmaterial für medizinisches Fachpersonal
3. Checklisten für die Provenge-Behandlung
4. Apheresekatheter-Pflegeblätter
5. Informationsmaterial für Patienten
6. Patientenausweis zur Aufzeichnung der geplante Leukapherese- und Infusionstermine

Das Informationsmaterial für medizinisches Fachpersonal wird die folgenden Kernelemente enthalten:

- Trainingsabschlussformular, wie mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbart
- Auswahl von Patienten für die Behandlung mit Provenge
- Spezifische Anforderungen bezüglich der Handhabung und Verabreichung von Provenge
- Anforderungen bezüglich der chargenbezogenen Rückverfolgbarkeit
- Die Notwendigkeit, den Patienten Informationsmaterial zur Verfügung zu stellen und die Verwendung des Patientenausweises zu erklären
- Das Vorhandensein des EU-Registers für Patienten, die eine Behandlung für metastasierendes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom erhalten haben, und wie die Patienten in dieses Register einzutragen sind.

Das Informationsmaterial für Patienten und/oder Pflegepersonal soll Folgendes erläutern:

- Das Leukaphereseverfahren
- Den Provenge-Behandlungsprozess
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-30: Maßnahmen zur Risikominimierung nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Einrichtung und Führung eines EU-basierten Beobachtungsregisters von Männern mit mCRPC, um die Gesamtüberlebenszeit, das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls oder Myokardinfarkts nach der Behandlung mit Sipuleucel-T sowie andere identifizierte und potenzielle Risiken zu evaluieren (Beobachtungsstudie P13-1)	Vorlage des Studienprotokolls mit dem ersten PSUR Vorlage von Zwischendaten in jedem PSUR Abschlussbericht zur Studie bis spätestens 31. Dezember 2018
Vorlage von Daten vom US-basierten Beobachtungsregister (PROCEED, Studie P10-3)	Vorlage von Zwischendaten in jedem PSUR Abschlussbericht zur Studie bis spätestens 30. September 2016
Einreichung der Ergebnisse aus der Studie P-11, einer randomisierten Doppelblindstudie zur Evaluierung von Provenge versus Placebo bei Patienten mit nicht metastasierendem Prostatakarzinom, die nach der radikalen Prostatektomie einen Anstieg des PSA-Wertes zeigen	Abschlussbericht zur Studie bis spätestens 31. Dezember 2020
Durchführung der Studie P12-1 zur Evaluierung von Kennzeichen, die eine positive bildgebende Untersuchung im Hinblick auf Fernmetastasen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom vorhersagen. Die Studie sollte eine Zusammenfassung von Patientencharakteristika bei der Baseline-Untersuchung bieten, wie etwa PSA-Wert und PSA-Verdopplungszeit, Anzahl der Patienten, bei denen sich Metastasen bilden, und Wirksamkeitsparameter nach Folgetherapien, einschließlich PSA-Progression, PSA-progressionsfreien Überlebens, Zeit bis zum nächsten Mittel der Wahl und Gesamtüberlebenszeit.	Vorlage des Studienprotokolls innerhalb 1 Monats nach der Genehmigung Jährliche Aktualisierung der Ergebnisse aus der Studie Abschlussbericht zur Studie bis spätestens 31. Dezember 2019

Die folgenden Angaben zu Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem Risk-Management-Plan entnommen [5].

Bei der Tabelle 3-31 handelt es sich um die deutsche Übersetzung des Abschnitts 6.0 (Summary of the EU Risk Management Plan) im Risk Management Plan Version 6.2.

Tabelle 3-31: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
<b>Festgestellte Hauptrisiken</b>		
Akute Infusionsreaktionen	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	<p>Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p>Bei mit Provenge behandelten Patienten wurden akute Infusionsreaktionen beobachtet. Die akuten Infusionsreaktionen (gemeldet innerhalb eines Tages nach der Infusion) bestanden unter anderem aus Fieber, Schüttelfrost, respiratorischen Ereignissen (Dyspnoe, Hypoxie und Bronchospasmus), Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfung, Hypertonie und Tachykardie. Falls eine akute Infusionsreaktion auftritt, kann abhängig von der Schwere der Reaktion die Infusionsgeschwindigkeit verringert oder die Infusion gestoppt werden. Eine geeignete medikamentöse Behandlung ist nach Bedarf zu verabreichen.</p> <p>Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Abschnitt 4.0 der vorgeschlagenen Packungsbeilage:</p> <p><b>Infusionsbedingte Nebenwirkungen</b> Während der Infusion oder innerhalb der ersten 24 Stunden danach treten</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)</b>
		sehr häufig Symptome auf wie Schüttelfrost, Fieber, Müdigkeit, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Muskelschmerzen und Schwindel. Häufige Symptome sind Ohnmacht, Blauverfärbung der Haut, Lippen und/oder des Nagelbetts aufgrund niedriger Sauerstoffwerte im Blut, pfeifender Atem, hoher oder niedriger Blutdruck und Atemprobleme.
Unerwünschte Reaktionen auf Leukapherese	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:  Die am häufigsten am ersten Tag nach einer Leukapherese in kontrollierten klinischen Studien gemeldeten unerwünschten Reaktionen waren Zitrattoxizität (14,5 %), orale Parästhesie (12,7 %) und Parästhesie (11,3 %). Weitere häufige unerwünschte Reaktionen, die in kontrollierten klinischen Studien am ersten Tag nach einer Leukapherese beobachtet wurden, waren Erschöpfung (5,3 %), Schüttelfrost (3,0 %), Muskelspasmen (3,7 %), Schwindel (3,3 %) und Anämie (2,3 %). Außerdem gab es nach der Markteinführung Spontanberichte über Thrombozytopenie, die vorübergehend im Zusammenhang mit einer Leukapherese auftrat.
Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	Die Mehrheit der Sipuleucel-T-Patienten, bei denen Infektionen auftraten, wurde über einen zentralen Venenkatheter versorgt. Darauf wird in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wie folgt eingegangen:

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		<p>Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p><u>Infektionen:</u> Patienten mit positiven serologischen Tests auf HIV 1 oder 2, HTLV 1 oder Hepatitis B oder C wurden von kontrollierten klinischen Studien ausgeschlossen. Für diese Patienten stehen keine Daten zur Verfügung.</p> <p>Die Gabe von Provenge sollte bei Patienten mit aktiver systemischer Infektion bis zu deren Abklingen aufgeschoben werden. Bei mit Provenge behandelten Patienten wurden schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, beobachtet. Manche schweren Infektionen und Sepsisfälle waren mit der Anwendung zentraler Venenkatheter (ZVK) assoziiert. Um das Risiko von katheterbedingten Infektionen zu mindern, sollten ZVK nur bei Patienten mit schlechtem Zugang über periphere Venen in Erwägung gezogen werden. Diese Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Infektionen hin zu überwachen.</p> <p>Abschnitt 4.8 der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p><u>Infektionen</u> In kontrollierten klinischen Studien traten Infektionen bei 27,5 % der Patienten in der Provenge-Gruppe und 27,7 % der Patienten in der</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)</b>
		<p>Kontrollgruppe auf. Schwere Infektionen wurden bei 4,7 % der Patienten in der Provenge-Gruppe und 4,0 % der Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet. Die am häufigsten auftretenden schweren Infektionen in der Provenge-Gruppe waren Kathetersepsis (0,7 %), Staphylokokken-Bakteriämie (0,7 %), Sepsis (0,7 %), Staphylokokken-Sepsis (0,5 %) und Pneumonie (0,5 %).</p> <p>Im Rahmen der Pharmakovigilanz gab es nach der Markteinführung Berichte über schwere Infektionen, darunter gerätbedingte Infektion, gerätbedingte Sepsis, Pneumonie, Sepsis, Bakteriämie und Harnwegsinfektion.</p> <p>„Kathetersepsis“, „katheterbedingte Infektion“ und „Infektion an der Katheterstelle“ sind als gelegentlich auftretende unerwünschte Reaktionen genannt (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Tabelle 1).</p> <p>Darüber hinaus plant Dendreon bei Verfügbarkeit die Einführung einer alternativen raschen Mikrobenerkennungsmethode als zusätzliche Kontrollmaßnahme der mikrobiellen Qualität vor der Gabe von Sipuleucel-T. Dendreon beabsichtigt 12 Monate nach der Zulassung die Einreichung einer Typ-II-Variation zum MAA für Provenge.</p>
COI-Versagen	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als	Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)</b>
	UE von Interesse in PSURs	<p>Es muss sichergestellt sein, dass die GENEHMIGTE Mitteilung über die endgültige Produktdisposition vom Inhaber der Zulassung erhalten wurde und das Produkt nicht abgelaufen ist (siehe Abschnitt 6.6).</p> <p>Vor der Infusion muss überprüft und bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den notwendigen eindeutigen Patientendaten auf dem Provenge-Beutel und in der Mitteilung über die endgültige Produktdisposition übereinstimmt.</p> <p>Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p>Vor der Infusion muss überprüft und bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den notwendigen eindeutigen Patientendaten auf dem Provenge-Beutel und in der Mitteilung über die endgültige Produktdisposition übereinstimmt (siehe die Abschnitte 4.2 und 6.6).</p> <p>Abschnitt 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p><i>Vor der Infusion zu prüfen:</i></p> <p>Es muss sichergestellt werden, dass die Mitteilung über die endgültige Produktdisposition, die die Patienten-Nr., das Verfalldatum und den Dispositionsstatus (zur Infusion zugelassen oder abgelehnt) enthält, vom Inhaber der Zulassung erhalten wurde.</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)</b>
		<p>Es muss überprüft und bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den notwendigen eindeutigen Patientendaten auf dem Provenge-Beutel und in der Mitteilung über die endgültige Produkt disposition übereinstimmt.</p> <p>Abschnitt 6.0 der vorgeschlagenen Packungsbeilage:</p> <p>Jeder Provenge-Beutel enthält eine individuell vorbereitete Infusionsbehandlung und der Behälter wird nur geöffnet, wenn Sie für die Behandlung bereit sind. Der Arzt oder eine Pflegekraft wird überprüfen und bestätigen, dass Ihre Daten (Name und Geburtsdatum) mit den Angaben auf dem Provenge-Behälter übereinstimmen.</p> <p>Darüber hinaus besteht ein validiertes COI-System, das während des gesamten Prozesses patientenspezifische Etiketten generiert, und für die Patienten und Pflegekräfte, die an den Leukapherese- und Infusionsverfahren beteiligt sind, wird Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt.</p>
<b>Wichtigste potenzielle Risiken</b>		
Zerebrovaskuläre Ereignisse	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs</p> <p>US-basiertes Beobachtungsregister mit dem Ziel der Quantifizierung des Risikos von CVEs nach der Sipuleucel-T-Therapie für</p>	<p>Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p><u>Zerebrovaskuläre Erkrankungen</u></p> <p>In kontrollierten klinischen Studien wurden zerebrovaskuläre Ereignisse (hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle) bei 3,5 % der Patienten in der Provenge-Gruppe und 2,6 % der Patienten in der</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)</b>
	<p>alle Patienten. Interimsdaten des Registers zu CVEs werden in jedem PSUR vorgelegt.</p> <p>Vorgeschlagene EU-Registerstudie zur Bewertung des Risikos von ischämischem Schlaganfall oder MI nach einer Behandlung mit Provenge.</p>	<p>Kontrollgruppe beobachtet. Die klinische Signifikanz ist unklar.</p> <p>Abschnitt 4.0 der vorgeschlagenen Packungsbeilage:</p> <p><b>Schlaganfall</b> Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn bei Ihnen ein plötzlicher Sehkraftverlust auf einem Auge, Sprachstörungen, Taubheit und/oder Schwäche an einer Körperseite auftreten, da dies Anzeichen für einen Schlaganfall sein können.</p>
Autoimmunereignisse	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	<p>Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p><u>Immungeschwächte Patienten</u> Provenge sollte bei immungeschwächten Patienten im Allgemeinen, darunter auch Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten, nur mit Vorsicht und nach sorgfältiger Abwägung von potenziellem Nutzen und Risiken im Einzelfall eingesetzt werden. Für diese Patienten stehen keine Daten zur Verfügung.</p> <p>Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p>Provenge stimuliert das Immunsystem. Immungeschwächte Patienten und Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten, waren von kontrollierten klinischen Studien ausgeschlossen. Die gleichzeitige Anwendung immunsuppressiver</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		Wirkstoffe (wie z. B. systemische Kortikosteroide) kann die Wirksamkeit und/oder Sicherheit von Provenge verändern. Daher ist die gleichzeitige Gabe immunsuppressiver Wirkstoffe (wie z. B. systemische Kortikosteroide) während einer Behandlung mit Provenge zu vermeiden. Die Patienten sollten sorgfältig daraufhin beurteilt werden, ob es medizinisch angezeigt wäre, die immunsuppressiven Wirkstoffe vor der Therapie mit Provenge abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).
Maligne Erkrankungen	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	Keine
Myokardischämie/-infarkt	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs</p> <p>Eine unabhängige Beurteilung der Myokardischämie bzw. des Myokardinfarkts und damit zusammenhängender Ereignisse wird durchgeführt.</p> <p>Der abschließende Bericht des CEC wird der EMA entweder mit dem ersten PSUR oder bei Verfügbarkeit auch früher vorgelegt.</p> <p>Vorgeschlagene EU-Registerstudie zur Bewertung des Risikos von</p>	<p>Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p><u>Herzerkrankungen</u></p> <p>In kontrollierten klinischen Studien wurden Myokardinfarkte bei 0,8 % der Patienten in der Provenge-Gruppe und 0,3 % der Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet. Die klinische Signifikanz ist unklar.</p> <p>Abschnitt 4.0 der vorgeschlagenen Packungsbeilage:</p> <p><b>Herzinfarkt</b></p> <p>Wenden Sie sich sofort an einen Arzt,</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
	ischämischem Schlaganfall oder MI nach einer Behandlung mit Provenge.	wenn bei Ihnen Brustschmerzen, Schmerzen im linken Arm und/oder Kurzatmigkeit auftreten, da dies Anzeichen für einen Herzinfarkt sein können.
Embolische und thrombotische Ereignisse	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs</p> <p>Vorgeschlagene Studie nach der Marktzulassung zur Bewertung der Koagulationsparameter bei mit Sipuleucel-T behandelten Patienten.</p>	<p>Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p><u>Embolische und thrombotische Ereignisse</u></p> <p>Provenge sollte bei Patienten mit embolischen oder thrombotischen Erkrankungen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p>Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich beim manuellen Vermischen auflösen.</p> <p>Das Präparat darf nicht verabreicht werden, wenn der Beutel während der Handhabung leckt oder wenn Partikel oder Klumpen im Beutel verbleiben.</p> <p>Abschnitt 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p>Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich beim vorsichtigen manuellen Vermischen auflösen.</p> <p>Falls der Provenge-Beutel undicht oder beschädigt ist oder nach vorsichtigem manuellen Vermischen Klumpen im Beutel verbleiben, <b>darf</b></p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		<p><b>das Präparat nicht verwendet werden.</b></p> <p>Etikettierung der äußeren Umhüllung:</p> <p>Es darf keine Infusion eingeleitet werden, wenn das Produkt abgelaufen ist, 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) gelagert wurde oder wenn trotz vorsichtigem manuellen Vermischen Partikel/Klumpen sichtbar sind.</p> <p>Etikettierung des Behältnisses:</p> <p>Es darf keine Infusion eingeleitet werden, wenn das Produkt abgelaufen ist, 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) gelagert wurde oder wenn trotz vorsichtigem manuellen Vermischen Partikel/Klumpen sichtbar sind.</p>
Entwicklung neutralisierender Antikörper gegen GM-CSF	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	Keine
Verabreichung eines abgelaufenen Produkts	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	<p>Abschnitt 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p>Die Infusion muss vor dem Datum und der Uhrzeit des Verfalls, die auf der Mitteilung über die endgültige Produktdisposition und dem Beuteletikett angegeben sind, beginnen. <b>Falls Provenge abgelaufen ist, darf keine Infusion eingeleitet werden.</b></p> <p>Etikettierung der äußeren Umhüllung:</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)</b>
		<p>Es darf keine Infusion eingeleitet werden, wenn das Produkt abgelaufen ist, 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) gelagert wurde oder wenn trotz vorsichtigem manuellen Vermischen Partikel/Klumpen sichtbar sind.</p> <p>Etikettierung des Behältnisses:</p> <p>Es darf keine Infusion eingeleitet werden, wenn das Produkt abgelaufen ist, 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) gelagert wurde oder wenn trotz vorsichtigem manuellen Vermischen Partikel/Klumpen sichtbar sind.</p>
<b>Zusätzlich zu liefernde Informationen</b>		
Patienten mit viszerale Metastasen	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	Laut Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sind diese Patienten von der erklärten Indikation ausgenommen. Außerdem wird in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angemerkt, dass solche Patienten von der Pivotstudie ausgeschlossen waren. In den Informationsmaterialien für Ärzte sind die Einschluss-/Ausschlusskriterien für klinische Studien enthalten.
Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten (einschließlich Kortikosteroide)	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:  <u>Immungeschwächte Patienten</u> Provenge sollte bei

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)</b>
		<p>immungeschwächten Patienten im Allgemeinen, darunter auch Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten, nur mit Vorsicht und nach sorgfältiger Abwägung von potenziellem Nutzen und Risiken im Einzelfall eingesetzt werden. Für diese Patienten stehen keine Daten zur Verfügung.</p> <p>Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p>Provenge stimuliert das Immunsystem. Immungeschwächte Patienten und Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten, waren von kontrollierten klinischen Studien ausgeschlossen. Die gleichzeitige Anwendung immunsuppressiver Wirkstoffe (wie z. B. systemische Kortikosteroide) kann die Wirksamkeit und/oder Sicherheit von Provenge verändern. Daher ist die gleichzeitige Gabe immunsuppressiver Wirkstoffe (wie z. B. systemische Kortikosteroide) während einer Behandlung mit Provenge zu vermeiden.</p>
Effekt von Leukapherese und einer Sipuleucel-T-Therapie auf den Impfstatus der Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	<p>Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p><u>Immunisierung</u></p> <p>Nutzen und Risiken einer Impfung von Patienten während einer Behandlung mit Provenge wurden bisher nicht untersucht. Daher sind Impfungen mit einem attenuierten</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		Lebendimpfstoff oder einem inaktivierten Impfstoff während einer Provenge-Therapie sorgfältig abzuwägen.
Patienten mit mittelschwerem oder schwerem mCRPC	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	Keine
Patienten, die Opioidanalgetika erhalten	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	Keine
Patienten mit Modifikationen/Einleitung einer Bisphosphonat-Therapie	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, einschließlich Bewertung als UE von Interesse in PSURs	Keine

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 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 Therapieveruchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden den Anhängen I [1], IIB [2], IIC [3] und IID [4] des EPAR sowie dem Risk-Management-Plan [5] entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Provenge [Online]. In: European Medicines Agency. 03.10.2013 [Zugriff am 19.09.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002513/WC500151099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf).
2. Anhang IIB: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch [Online]. In: European Medicines Agency. 03.10.2013 [Zugriff am 19.09.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002513/WC500151099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf).
3. Anhang IIC: Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Provenge [Online]. In: European Medicines Agency. 03.10.2013 [Zugriff am 19.09.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002513/WC500151099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf).
4. Anhang IID: Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels. Provenge [Online]. In: European Medicines Agency. 03.10.2013 [Zugriff am 19.09.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002513/WC500151099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf).
5. Dendreon Corporation. Risk Management Plan. Version 6.2. 2013.