Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sipuleucel-T (Provenge®)

Dendreon UK Limited

Modul 3A und 4A (Ergänzung)

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

Nachgereichte Angaben zu den am 01.10.2014 eingereichten Dossierunterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Dossier-Nr. 2014-10-01-D-139

Stand: 24.10.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
1 Modul 3 ..... **6**
1.1 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.1. - Angaben zur Behandlungsdauer 6
1.2 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.2. - Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 10
1.3 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.3. - Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 13
1.4 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.4 - Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 17
1.5 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.5 - Angaben zu Jahrestherapiekosten 19
1.6 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.6 - Angaben zu Versorgungsanteilen 20
1.7 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.7 - Beschreibung der Informationsbeschaffung 21
1.8 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.8 - Referenzliste für Abschnitt 3.3 22
2 Modul 4 ..... **24**
2.1 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.1.1.3 - Studien aus der Suche in Studienregistern 24

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-9a: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 7

Tabelle 3-10a: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 9

Tabelle 3-11a: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)....11

Tabelle 3-12a: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie....13

Tabelle 3-21a: Berechnung GKV relevanter Preis für Abirateronacetat....16

Tabelle 3-21b: Berechnung GKV relevanter Preis für Flutamid 16

Tabelle 3-21c: Berechnung GKV relevanter Preis für Bicalutamid....16

Tabelle 3-21d: Berechnung GKV relevanter Preis für Prednisolon....17

Tabelle 3-21e: Berechnung GKV relevanter Preis für Prednison....17

Tabelle 3-22a: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)....18

Tabelle 3-28a: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)....19

Abbildungsverzeichnis

Keine Abbildungen vorhanden

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AM	Arzneimittel
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
DDD	Defined Daily Dose
EK	Einkaufspreis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HAP	Herstellerabgabepreis
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MwSt	Mehrwertsteuer
P/P	Prednison / Prednisolon

Als Ergebnis der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers zur Nutzenbewertung hat der G-BA Dendreon UK Limited mit Schreiben vom 15.10.2014 darauf hingewiesen, dass nicht alle nach 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorzulegenden Unterlagen für den Wirkstoff Sipuleucel-T (Dossier-Nr. 2014-10-01-D-139) eingereicht wurden. Dendreon UK Limited kommt hiermit der Aufforderung nach, die ergänzenden Unterlagen/Angaben nach Vorgaben des G-BA nachzureichen.

1 Modul 3

Zusätzlich zu den im Dossier dargestellten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie ‚Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation' werden im Folgenden die Kosten für die alternativen Vergleichstherapien ‚kombinierte maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)' und ‚Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation' als Ergänzung zu den Seiten 44-83 im Originaldokument dargestellt.

1.1 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.1. - Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9a 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.

Die nachfolgende Tabelle 3-9a ist auf Seite 45 des Moduls 3A einzufügen, in Ergänzung der dortigen Tabelle 3-9.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Ergänzende Vergleichstherapie: **Kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid):**				
Flutamid	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	Kontinuierlich	365	365
Bicalutamid		Kontinuierlich	365	365
Goserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Buserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Leuprorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	2
Triptorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	2
Oder Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation:				
Abirateronacetat	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	Kontinuierlich	365	365
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		Kontinuierlich	365	365
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		Kontinuierlich	365	365
Unter Beibehaltung der ADT:				
Buserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Leuprorelin (alternativ zu anderen		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	2

GnRH-Analoga)				
Triptorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2	2
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.				

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

Ergänzende Vergleichstherapien:

Kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) sowie Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

Eine der alternativen Therapieoptionen ist die kombinierte, maximale Androgenblockade, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Für die kombinierte, maximale Androgenblockade kommen zusätzlich nichtsteroidale Antiandrogene (Flutamid, Bicalutamid) zum Einsatz. Als GnRH-Analoga kommen Goserelin, Buserelin, Leuprorelin oder Triptorelin in Betracht.

Flutamid (Flutamid ratiopharm 250 mg Tabletten) wird kontinuierlich für 365 Tage pro Patient pro Jahr gegeben [1].

Die Behandlung mit Bicalutamid (Bicalutamid Teva 50 mg Tabletten) erfolgt 365 Tage pro Patient pro Jahr [2].

Goserelin (Zoladex®) wird monatlich in einzelnen Fertigspritzen oder als ein 3-Monatsdepot-Implantat verabreicht (ACA Müller/ADAG Pharma AG, 2014). Ausgehend von der wirtschaftlichsten Packungsgröße eines 3-Monats-Implantats werden bei einer Gabe von Goserelin alle drei Monate vier Behandlungstage pro Jahr und pro Patient errechnet [3].

Buserelin (Profact®) wird monatlich oder als 2- oder 3-Monats-Depot verabreicht (Sanofi-Aventis, 2014). Die wirtschaftlichere Packungsgröße einer 3-Monats-Depotinjektion führt zur Berechnung von vier Behandlungstagen pro Jahr und pro Patient [4].

Leuprorelin (Sixantone®) wird alle drei Monate verabreicht (Takeda Pharma, 2014). Daraus ergeben sich für die Berechnung einer Therapiedauer von einem Jahr 2 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr [5].

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

Eine weitere alternative Option ist die Behandlung mit Abirateronacetat (Zytiga® 250 mg Tabletten), welches kontinuierlich 365 Tage pro Patient pro Jahr gegeben wird. Die kontinuierliche Therapie mit P/P erfolgt jeweils an 365 Tagen pro Patient pro Jahr. Eine medizinische Kastration mit einem LHRH-Analogon soll gemäß der Fachinformation von Zytiga während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden. Als (LHRH) GnRH-Analoga kommen ebenfalls Goserelin, Buserelin, Leuprorelin oder Triptorelin in Betracht [7].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10a 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 3-9a). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Die nachfolgende Tabelle 3-10a ist auf Seite 49 des Moduls 3A einzufügen, in Ergänzung der dortigen Tabelle 3-10.

Tabelle 3-10a: 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)**
Ergänzende Vergleichstherapie: **Kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid):**			
Flutamid	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	Kontinuierlich	365
Bicalutamid		Kontinuierlich	365
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 6 Monate	2
Triptorelin		Kontinuierlich	2

(alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Alle 6 Monate	
Oder Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation:			
Abirateronacetat	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	Kontinuierlich	365
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		Kontinuierlich	365
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		Kontinuierlich	365
Unter Beibehaltung der ADT:			
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 6 Monate	2
Triptorelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle 6 Monate	2
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.			

1.2 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.2. - Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11a 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.

Die nachfolgende Tabelle 3-11a ist auf Seite 51 des Moduls 3A einzufügen, in Ergänzung der dortigen Tabelle 3-11.

Tabelle 3-11a: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Ergänzende Vergleichstherapien:				
Flutamid	Männliche Erwachsene mit asymptomatische m oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrations-resistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	365	750 mg	Amtliche DDD: 750 mg 365*750 mg = 273.750 mg 365 DDD = 1.095 Tabletten à 250 mg
Bicalutamid		365	50 mg	Amtliche DDD: 50 mg 365 x 50 mg = 18.250 mg 365 DDD = 365 Tabletten à 50 mg
Prednisolon		365	10 mg	Amtliche DDD: 10 mg 365 x 10 mg = 3.650 mg 365 DDD = 730 Tabletten à 5 mg
Prednison		365	10 mg	Amtliche DDD: 10 mg 365 x 10 mg = 3.650 mg 365 DDD = 730 Tabletten à 5 mg
Abirateronacetat		365	1.000 mg	Amtliche DDD: 1.000 mg 365 x 1.000 mg = 36.500 mg 365 DDD = 1.460Tabletten à 250 mg
Goserelin		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		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		4	0,134 mg	Amtliche DDD: 0,134 mg 365 x 0,134 mg = 48,91 mg 365 DDD = 2 Depotinjektionen

				à 24,46 mg
Triptorelin		4	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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11a 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).

Für die nachfolgend aufgeführten DDDs wurde der ATC-Code des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO) verwendet [8].

Flutamid wird täglich als Tablette mit einer Wirkstoffmenge von 3 mal 250 mg (750 mg) gegeben (Ratiopharm GmbH 2014) [1]. Eine Jahrestherapie bedarf 1.095 Tabletten à 250 mg. Für Flutamid ist die amtliche DDD mit 750 mg festgelegt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 273.750 mg pro Patient (=365 x 750 mg).

Die amtliche DDD für Bicalutamid beträgt 50 mg täglich mit einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 18.250 mg (=365 x 50 mg) pro Patient (Teva 2014) und 365 Tabletten à 50 mg [2].

Die amtliche DDD beträgt für Prednison und Prednisolon 10 mg und bei der Annahme von 365 Behandlungstagen entspricht das einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg P/P pro Patient. Bei Annahme der Gabe von 5 mg-Tabletten ergibt sich jeweils für P/P ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 730 Tabletten à 5 mg pro Patient (Fachinfo ACIS / GALEN 2014) [9], [10].

Abirateronacetat wird 365 Tage als Tablette mit einer Wirkstoffmenge von 1.000 mg täglich gegeben (Fachinfo Janssen Cilag, 2014) [7]. Eine Jahrestherapie bedarf 1.460 Tabletten à 250 mg. Die amtliche DDD für Abirateronacetat beträgt 1.000 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg (=365 x 1.000 mg) pro Patient.

Goserelin wird alle drei Monate als Depot mit einer Wirkstoffmenge von 10,8 mg je Depot implantiert (siehe Fachinfo Zoladex) [3] . 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®) [4]. 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®) [5]. 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®) [6]. 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.

1.3 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.3. - Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12*a 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.*

Die nachfolgende Tabelle 3-12a ist auf Seite 55 des Moduls 3A einzufügen, in Ergänzung der dortigen Tabelle 3-12.

Tabelle 3-12a: 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**
Ergänzende Vergleichstherapien:		
Flutamid ratiopharm 250 mg Tabletten, 84 Stück, N3	29,42 €	42,62 €

Bicalutamid Teva 50 mg Tabletten, 90 Stück, N3	156,98 €	187,29 €
Prednisolon (ACIS 5 mg Tabletten 100 Stück, N3)	14,55 €	11,17 €
Prednison (Prednison 5 mg ACIS Tabletten 100 Stück, N3	16,41 €	12,66 €
Abirateronacetat Zytiga© 250 mg Tabletten, 120 Stück, N2	4.101,76 €	4.090,33 €
Goserelin (Zoladex® 10,8 mg, 3 Monats-Depot, 2 Stück, N2)	987,80 €	913,67 €
Buserelin (Profact® Depot3, 2x1 Stück, N2)	1.009,85 €	934,32 €
Leuprorelin (Sixantone®, 1 Stück, N1)	860,24 €	794,23 €
Triptorelin (Pamorelin®(22,5 mg, 1 Stück, N1)	927,62 €	857,32 €

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

Prednisolon (Tabelle 3-21d) und Prednison (Tabelle 3-21e) unterliegen als generisches Festbetragsarzneimittel dem Generikarabatt von 10% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer. Gemäß § 130a Abs. 2b, S.2 SGB V werden aufgrund einer Preissenkung jedoch nicht die 10% fällig. Bei Prednison 5 mg wird ein Pflichtrabatt von 0,07 € gemäß § 130 a Ab. 3b SGB V fällig (Tabelle 3-21e) [11], [12].

Abirateronacetat (Zytiga®) ist in der Packungsgröße N2=120 Stück in der Wirkstärke 250 mg verfügbar (Lauer-Fischer, 2014) (Tabelle 3-21a) [13].

Flutamid ratiopharm ist in den Packungsgrößen N1=21 Stück und N3=84 Stück verfügbar (Lauer-Fischer, 2014) [14]. Flutamid ratiopharm wird täglich verabreicht, so dass N3 die wirtschaftlichste Packung darstellt (Tabelle 3-21b).

Bicalutamid Teva ist in den Packungsgrößen N1=30 Stück und N2=60 Stück und N3=90 Stück verfügbar (Lauer-Fischer, 2014) [15]. Bicalutamid Teva wird täglich verabreicht, so dass N3 die wirtschaftlichste Packung darstellt (Tabelle 3-21c).

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 [16]. 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 (siehe Beschreibung und Tabelle 3-16 im Original Modul 3A, Seite 57/62).

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 [17]. Buserelin wird als Monats-Depotimplantat verabreicht, so dass 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, so dass die Packungsgröße N2=2 Stück als die wirtschaftlichste Packung angenommen wird (siehe Beschreibung und Tabelle 3-17 im Original Modul 3A, Seite 58/63).

Leuprorelin (Sixantone®) ist in den Packungsgrößen N1=1 Stück erhältlich [18]. Leuprorelin wird als sechsmonatiges Depot injiziert und auch kontinuierlich gegeben (siehe Beschreibung und Tabelle 3-18 im Original Modul 3A, Seite 58/64).

Triptorelin (Pamorelin®) ist in den Packungsgröße N1=1 Stück erhältlich [19]. Triptorelin wird als 6-Monats-Depot injiziert und auch kontinuierlich gegeben (siehe Beschreibung und Tabelle 3-19 im Original Modul 3A, Seite 58/65).

Berechnung der GKV-relevanten Preise pro Medikament
Lauer-Taxe: Stand 15.10.2014

Die folgenden Tabellen 3-21a bis 3-21e sind nach Tabelle 3-21 auf Seite 67 des Moduls 3A einzufügen, in Ergänzung der dortigen vorherigen Tabellen 3-13 bis 3-21.

Tabelle 3-21a: Berechnung GKV relevanter Preis für Abirateronacetat (in Euro)

HAP/ApU	3.300,00 €
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO 3,15%, max. 37,50 €, + 0,7€	-
Taxe-EK (Apo-EK)	3.338,50 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 %, 8,35 € und 0,16 € auf ApothekenEK)	108,67 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	3.447,17 €
Mehrwertsteuer (19 %)	654,96 €
Apothekenverkaufspreis	4.102,13 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-
Herstellerrabatt 10%, §130a Abs 3b	-
Preismoratorium, § 130a, Abs. 3b SGB V	-
Apothekenrabatt (1,80 €)	-1,80 €
GKV-Kosten	**4.090,33 €**

Tabelle 3-21b: Berechnung GKV relevanter Preis für Flutamid (in Euro)

Apothekenabgabepreis (Festbetrag Stufe I)	37,33 €
Mehrwertsteuer (19 %)	7,09 €
Patientenzuzahlung	-
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-
Apothekenrabatt (1,80 €)	-1,80 €
GKV-Kosten	**42,62 €**

Tabelle 3-21c: Berechnung GKV relevanter Preis für Bicalutamid (in Euro)

Apothekenabgabepreis (Festbetrag Stufe I)	167,30 €
Mehrwertsteuer (19 %)	31,79 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €

Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-
Apothekenrabatt (1,80 €)	-1,80 €
GKV-Kosten	**187,29 €**

Tabelle 3-21d: Berechnung GKV relevanter Preis für Prednisolon (in Euro)

Apothekenabgabepreis (Festbetrag Stufe I)	15,10 €
Mehrwertsteuer (19 %)	2,87 €
Patientenzuzahlung	-5,00 €
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-
Apothekenrabatt (1,80 €)	-1,80 €
GKV-Kosten	**11,17 €**

Tabelle 3-21e: Berechnung GKV relevanter Preis für Prednison (in Euro)

Apothekenabgabepreis (Festbetrag Stufe I)	16,41 €
Mehrwertsteuer (19 %)	3,12 €
Patientenzuzahlung	-5,00 €
Pflichtrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche AM, § 130 a Abs. 3b SGB V	-0,07 €
Apothekenrabatt (1,80 €)	-1,80 €
GKV-Kosten	**12,66 €**

1.4 Ergänzung zu Abschnitt 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*a 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.

Die nachfolgende Tabelle 3-22a ist auf Seite 69 des Moduls 3A einzufügen, in Ergänzung der dortigen Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22a: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Ergänzende Vergleichstherapien:				
Kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrations-resistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)	keine		
Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrations-resistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. (Zielpopulation)	keine		

1.5 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.5 - Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28a die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 1.1 bis 1.4 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 in Modul 3A) 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.

Die nachfolgende Tabelle 3-28a ist auf Seite 75 des Moduls 3A einzufügen, in Ergänzung der dortigen Tabelle 3-28.

Tabelle 3-28a: 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**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Ergänzende Vergleichstherapien			
Flutamid	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	554,80 €	10.942.875,20 €
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 €
Gesamt		**2.143,26 € - 2.423,44 €**	**42.273.660,24 € - 47.799.930,56 €**
Bicalutamid	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen	759,55 €	14.981.364,20 €
Goserelin (alternativ zu anderen GnRH-Analoga)		1.827,32 €	36.042.059,68 €
Buserelin (alternativ zu anderen GnRH-		1.868,64 €	36.857.055,36 €

Analoga)	eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist		
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 €
Gesamt		**2.348,01 € - 2.628,19 €**	**46.312.149,24 € - 51.838.419,56 €**
Abirateronacetat	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	49.756,80 €	981.403.123,20 €
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		80,30 €	1.583.837,20 €
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		94,90 €	1.871.807,60 €
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 €
Gesamt		**51.425,56 € - 51.720,34 €**	**1.014.317.745,44 € - 1.020.131.986,16 €**

1.6 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.6 - Angaben zu Versorgungsanteilen

Im Folgenden wird die Änderung der Jahrestherapiekosten auf Basis der erwarteten Versorgunganteile als Ergänzung zur Seite 78 im Originaldokument dargestellt.

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.

Nach Markteinführung wird Sipuleucel-T mit weiteren, bereits eingeführten Therapieoptionen, wie dem abwartenden Vorgehen, der kombinierten maximalen Androgenblockade oder Abirateronacetat konkurrieren. Somit wird sich die Anzahl der mit Sipuleucel-T behandelten Patienten und die tatsächlich verordneten Verabreichungen deutlich unter den in den Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 berichteten Patientenzahlen bewegen.

Auf Grundlage des erwarteten Versorgungsanteils von Sipuleucel-T bei männlichen Erwachsenen mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, reduzieren sich die in Abschnitt 3.3.5 ermittelten Jahrestherapiekosten für Sipuleucel-T beträchtlich und belaufen sich daher auf maximal 245.577.875,40 € bis 246.379.190,20 €.

Da diese Annahme auf Schätzungen beruht und zudem die vermiedenen Kosten für alternative Therapieoptionen unbeachtet lässt, stellen die hier dargestellten zusätzlichen Ausgaben eine massgebliche Überschätzung dar.

1.7 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.7 - Beschreibung der Informationsbeschaffung

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten für die ergänzenden Vergleichstherapien setzen sich zusammen aus den Jahreskosten für die erforderlichen Medikamente (Tabelle 3-28a). Die Jahrestherapiekosten für die Medikamente wurden folgendermaßen berechnet:

Zur Berechnung wurden die DDD-Festlegungen verwendet (vgl. Tabelle 3-11a). Mit diesen Angaben und den Kosten der jeweiligen Arzneimittel wurden die Kosten pro DDD berechnet und mit dem durchschnittlichen Verbrauch an DDD pro Patient in der jeweiligen Population bzw. Patientengruppe multipliziert.

Für die Berechnung der Kostenspanne der kombinierten, maximalen Androgenblockade wurden jeweils das günstigste nichtsteroidale Antiandrogen (Flutamid) mit dem günstigsten GnRH-Analogon (Leuprorelin) sowie das teuerste nichtsteroidale Antiandrogen (Bicalutamid) und das teuerste GnRH-Analog (Buserelin) verwandt.

Für die Berechnung der Kostenspanne in der Therapie mit Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation wurden neben den Kosten für Abirateronacetat das günstigste GnRH-Analogon (Leuprorelin) plus Prednisolon bzw. für die oberste Grenze das teuerste GnRH-Analogon (Buserelin) plus Prednison verwandt.

1.8 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.8 - Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 1.1 bis 1.6 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. Fachinformation Flutamid-ratiopharm® 250 mg Tabletten (Ratiopharm GmbH) (Stand April 2007) [Online]. In: Rote Liste. 2007 [Zugriff am 20.10.2014]. URL: http://www.rote-liste.de/.

2. Fachinformation Bicalutamid Teva® 50 mg Filmtabletten (TEVA) (Stand Juni 2014) [Online]. In: Rote Liste. 2014 [Zugriff am 20.10.2014]. URL: http://www.rote-liste.de/.

3. Fachinformation Zoladex® 10,8mg (AstraZeneca) (Stand April 2014) [Online]. In: Rote Liste. 2014 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: http://www.rote-liste.de/.

4. 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/.

5. 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/.

6. 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/.

7. Fachinformation ZYTIGA® 250 mg Tabletten (Janssen) (Stand Januar 2014) [Online]. In: Rote Liste. 2014 [Zugriff am 20.10.2014]. URL: http://www.rote-liste.de/.

8. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO). Amtlicher ATC-Code [Online]. In: Wissenschaftliches Institut der AOK. 2014 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: http://wido.de/amtl_atc-code.html.

9. Fachinformation Prednisolon acis® (acis) (Stand Mai 2014) [Online]. In: Rote Liste. 2014 [Zugriff am 20.10.2014]. URL: http://www.rote-liste.de/.

10. Fachinformation Prednison acis® (acis) (Stand Mai 2014) [Online]. In: Rote Liste. 2014 [Zugriff am 20.10.2014]. URL: http://www.rote-liste.de/.

11. Prednisolon acis 5 mg Tabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 20.10.2014]. URL: http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/.

12. Prednison acis 5 mg Tabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 20.10.2014]. URL: http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/.

13. Zytiga 250 mg Tabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.04.2014 [Zugriff am 20.10.2014]. URL: http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/.

14. Flutamid-ratiopharm 250 mg Tabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 20.10.2014]. URL: http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/.

15. Bicalutamid Teva 50 mg Filmtabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 20.10.2014]. URL: http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/.

16. 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/.

17. 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/.

18. 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/.

19. 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/.

2 Modul 4

2.1 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.1.1.3 - Studien aus der Suche in Studienregistern

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 in Modul 4A hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Korrektur der Jahreszahl des Recherchedatums:

Die Suche in Studienregistern wurde vom 22. bis 23. September 2014 für alle Register durchgeführt.