

IQWiG-Berichte – Nr. 114

**Cabazitaxel –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A11-24
Version: 1.0
Stand: 12.01.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.10.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-24

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Gerhard Jakse, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Aachen

Das IQWiG dankt dem externen Sachverständigen für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Susanne Haag
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber
- Ulrich Grouven
- Yvonne-Beatrice Schüler
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Cabazitaxel, Prostatakarzinom, Nutzenbewertung

Keywords: cabazitaxel, prostate carcinoma, benefit assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.4.1 Ergebnisse zur <i>best supportive care</i> -Population.....	17
2.4.2 Ergebnisse zur Docetaxel-Retherapie-Population.....	23
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	23
2.5.1 <i>Best supportive care</i> -Population.....	24
2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	24
2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	26
2.5.2 Docetaxel-Retherapie-Population.....	27
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	28
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	30
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	32
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	32
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	35
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	35
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse	36
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	38
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	38
2.7.2.3.2 Studienpool	40
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	41
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	43
2.7.2.4.3	Ergebnisse	45
2.7.2.5	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	51
2.7.2.6	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	51
2.7.2.7	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	51
2.7.2.8	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	51
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	51
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	52
2.7.2.9	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte....	53
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	53
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	53
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	54
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	54
3	Kosten der Therapie	55
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	55
3.1.1	Allgemeine Bemerkung.....	55
3.1.2	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	55
3.1.3	Therapeutischer Bedarf	55
3.1.4	Prävalenz und Inzidenz.....	55
3.1.5	Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	58
3.2.1	Behandlungsdauer	58
3.2.2	Verbrauch	58
3.2.3	Kosten.....	58
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	58
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	58
3.2.6	Versorgungsanteile	59
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	59

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	60
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	60
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	60
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	61
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	61
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	62
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
6	Literatur	67
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe/-r Sachverständige/-r sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Populationen und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	7
Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; direkter Vergleich.....	10
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	12
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	13
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	14
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	15
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	16
Tabelle 9: Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT für den direkten Vergleich von Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	18
Tabelle 10: Nebenwirkungen – RCT für den direkten Vergleich von Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	19
Tabelle 11: Anzahl (%) Patienten mit UEs der CTCAE, Grad 1–5 und Grad ≥ 3 mit einer relativen Häufigkeit ≥ 3 % in mindestens einer Behandlungsgruppe bei UEs der CTCAE, Grad ≥ 3 – RCT für den direkten Vergleich von Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	20
Tabelle 12: Subgruppenergebnisse nach Alter – RCT für den direkten Vergleich von Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	22
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	24

Tabelle 14: Patienten \geq 65 Jahre: begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen (<i>best supportive care</i> -Population).....	26
Tabelle 15: Patienten < 65 Jahre: begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen (<i>best supportive care</i> -Population).....	27
Tabelle 16 Cabazitaxel: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	28
Tabelle 17: Krebstherapien, die im Anschluss an die Studienmedikation gegeben wurden. Anzahl (%) der Patienten bei Vorkommen von \geq 3 % in einer der Behandlungsgruppen – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population)	44
Tabelle 18: Zusammenfassung – Cabazitaxel: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	62
Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	63
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	64

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1 Überlebenszeitkurven (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	49
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	<i>Best supportive care</i>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (<i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GEKID	Gemeinschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilsabstand (englisch: <i>interquartile range</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KI _o	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
mHRPC	Metastasiertes, hormonrefraktäres Prostatakarzinom (<i>metastatic hormone-resistant prostate cancer</i>)
OR	Odds Ratio
PKV	Private Krankenversicherung
PPI-Score	<i>Present pain intensity-Score</i> (Skala zur Erhebung von Schmerz)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RMP	Plan zur Risikominimierung (<i>risk management plan</i>)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.10.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabazitaxel gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines / einer externen Sachverständigen zu medizinisch-fachlichen Fragen erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.

- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 3.1 und 3.2 des vorliegenden Dokuments. Abschnitt 3.3 enthält eine Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung.
- Kapitel 4 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Beachtung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf das vorliegende Dokument.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 17.10.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabazitaxel gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Behandlung des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms (mHRPC) bei Patienten, die mit einem Docetaxel-haltigen Therapieschema vorbehandelt sind, und erfolgte getrennt für 2 Patientenpopulationen.

Best supportive care-Population

Die *best supportive care*-Population umfasst Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation ist die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie *best supportive care* (BSC) (z. B. adäquate Schmerztherapie). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ein erstes Ziel des vorliegenden Berichts ist damit die Bewertung des Zusatznutzens von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie BSC bei Patienten mit metastasiertem, hormonresistentem Prostatakarzinom, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung konnten Studien berücksichtigt werden, die einen Vergleich von Cabazitaxel zusammen mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit BSC oder ohne BSC versus eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchten. In die Bewertung konnte eine Studie eingeschlossen werden. In dieser wurde der Vergleich von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison und BSC (Cabazitaxel / Prednison / BSC) mit einer Behandlung mit Mitoxantron in Kombination mit Prednison und BSC (Mitoxantron / Prednison / BSC) untersucht. Dabei wurde Mitoxantron als Komponente der BSC eingestuft. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Docetaxel-Retherapie-Population

Die Docetaxel-Retherapie-Population umfasst Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel noch infrage kommt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Ein weiteres Ziel des vorliegenden Berichts ist damit die Bewertung des Zusatznutzens von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit metastasiertem, hormonresistentem Prostatakarzinom, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel noch infrage kommt.

Ergebnisse

In die Nutzenbewertung ist 1 relevante Studie eingegangen (TROPIC). Es handelt sich um eine offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie. Die Studienmedikation bestand in einem Behandlungsarm aus Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und im anderen Behandlungsarm aus Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Darüber hinaus erhielten die Patienten in beiden Behandlungsarmen eine unterstützende Therapie im Sinne einer *best supportive care*, d. h., die Studie verglich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC. Der Studienarm, in dem Patienten Mitoxantron / Prednison / BSC erhielten, entspricht aus Sicht des Instituts der zweckmäßigen Vergleichstherapie der *best supportive care*-Population, weil Mitoxantron als Komponente der *best supportive care* gedeutet werden kann. Auf Basis dieser Studie (direkter Vergleich) waren folglich Daten zur *best supportive care*-Population verfügbar. Zur Docetaxel-Retherapie-Population wurden keine Daten vorgelegt.

Für die 2 genannten Populationen zeigten sich folgende Schlussfolgerungen:

***Best supportive care*-Population**

Das Verzerrungspotenzial der Studie, die in die Nutzenbewertung eingegangen ist, war sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte, mit 2 Ausnahmen, niedrig. Auf Endpunktebene waren wegen des offenen Studiendesigns der Endpunkt Gesamtüberleben (Auswertung inklusive der Patienten, die nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Krebstherapie aufnahmen) und der subjektive Endpunkt Veränderung des PPI-Scores (Schmerz) mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet. Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz (eine Studie) konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten. Eine Abschwächung der Aussagekraft wurde für das Gesamtüberleben trotz des oben genannten hohen Verzerrungspotenzials jedoch nicht vorgenommen, da nach Sichtung der konkreten Daten zu weiteren nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzten Krebstherapien eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheint.

Mortalität

Über die gesamte Beobachtungsdauer ergab die Behandlung mit Cabazitaxel / Prednison / BSC in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Mitoxantron / Prednison / BSC. Dabei ergab sich ein Hinweis darauf, dass die Ergebnisse je nach Alter ($</\geq 65$ Jahre) unterschiedlich sind (Interaktionstest $p < 0,2$). Das Ergebnis in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre war statistisch signifikant, in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre nicht. Deshalb wird die Ergebnissicherheit der Aussage zum Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre herabgestuft.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC für Patienten ≥ 65 Jahre. Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich hingegen nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC im Vergleich zu Mitoxantron / Prednison / BSC.

Morbidität***Veränderung des PPI-Scores (Schmerz)***

Die Unterschiede der Anteile von Patienten mit einer Veränderung des PPI-Scores (verbessert, unverändert, verschlechtert) waren unter Cabazitaxel / Prednison / BSC im Vergleich zu Mitoxantron / Prednison / BSC nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunktes Veränderung des PPI-Scores (Schmerz) ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Grad ≥ 3 , die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Gesamtrate der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabazitaxel / Prednison / BSC. Aufgrund der geringfügigen Effektstärke ist ein größerer Schaden für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nicht belegt. Für die verbleibenden 3 Endpunkte ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Cabazitaxel / Prednison / BSC im Vergleich zu Mitoxantron / Prednison / BSC.

Docetaxel-Retherapie-Population

Für die Docetaxel-Retherapie-Population wurden seitens des pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison im Vergleich zu Docetaxel / Prednison ist nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cabazitaxel wie folgt bewertet:

- Für Patienten ≥ 65 , für die eine weitere Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt (*best supportive care*-Population), liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC gegenüber Mitoxantron / Prednison / BSC vor.
- Für Patienten < 65 Jahre, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt (*best supportive care*-Population), liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich) von Cabazitaxel / Prednison / BSC gegenüber Mitoxantron / Prednison / BSC vor.

Diese Gesamtaussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens basieren auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

Für Patienten, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt (Docetaxel-Retherapie-Population), ist ein Zusatznutzen von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon nicht belegt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellte einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Der pU benennt für die Untersuchung des Zusatznutzens von Cabazitaxel bei Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind, Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, der eine Einteilung des Anwendungsgebiets in 2 verschiedene Populationen vorgenommen und hierfür jeweils die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat.

Für die Nutzenbewertung wurden die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen. Die einzelnen Populationen und die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Populationen und zweckmäßige Vergleichstherapie

Charakterisierung der Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<p>Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt.</p> <p>Im Folgenden als „<i>best supportive care</i>-Population“ bezeichnet.</p>	<p>Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie <i>best supportive care</i> (z. B. adäquate Schmerztherapie). Als <i>best supportive care</i> wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
<p>Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen („Rechallenge“).</p> <p>Im Folgenden als „Docetaxel-Retherapie-Population“ bezeichnet.</p>	<p>Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</p>

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist daher die Bewertung des Zusatznutzens von:

- Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie BSC (wie in Tabelle 1 definiert) bei Patienten der *best supportive care*-Population und
- Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten der Docetaxel-Retherapie-Population.

Für die Nutzenbewertung in der *best supportive care*-Population konnten Studien berücksichtigt werden, die Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon mit BSC oder ohne BSC mit einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen.

In die Bewertung der *best supportive care*-Population konnte eine randomisierte, aktivkontrollierte Studie (TROPIC) eingeschlossen werden. In dieser Studie haben sowohl die Patienten im Cabazitaxel / Prednison-Behandlungsarm als auch im Mitoxantron / Prednison-Behandlungsarm eine als BSC eingestufte Begleitbehandlung erhalten. Die Studie vergleicht also die Gabe von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und BSC mit einer Kombination von Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und BSC. Der Studienarm, in dem Patienten Mitoxantron / Prednison / BSC erhielten, entspricht aus Sicht des Instituts der zweckmäßigen Vergleichstherapie der *best supportive care*-Population, weil Mitoxantron als Komponente der *best supportive care* gedeutet werden kann. Um den Vergleich im Bericht eindeutig zu bezeichnen, werden die Behandlungsarme dieser Studie im vorliegenden Bewertungsbericht wie folgt benannt: „Cabazitaxel / Prednison / BSC“ und „Mitoxantron / Prednison / BSC“.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Abgeschlossene Studien des pU zu Cabazitaxel beim metastasierten, hormonrefraktären Prostatakarzinom (im Dossier war kein Datum für den Studienstatus hinterlegt).
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Cabazitaxel (bis zum 18.02.2011 bzw. 15.03.2011, Recherchen des pU).
- Eigene Recherchen seitens des Instituts zu Cabazitaxel in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern (Suchdatum 02.11.2011) zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU. Zudem fand eine inhaltliche Nachselektion der Informationsbeschaffung des pU unter Anwendung der vom Institut festgelegten Einschlusskriterien, welche hinsichtlich der Vergleichstherapie maßgeblich von denen des pU abwichen, statt. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Damit entsprach der resultierende Studienpool dem des pU. Allerdings wurde die relevante Studie nur für eine der zu bewertenden Populationen (*best supportive care*-Population) herangezogen, was im nachfolgenden Abschnitt 2.3.1 näher erläutert ist.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Die Bewertung weicht hinsichtlich der Aufteilung des Gesamtanwendungsgebiets in verschiedene Populationen maßgeblich vom Vorgehen des pU ab. Dies ist dadurch begründet, dass der pU bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von der Festlegung des G-BA abgewichen ist (siehe Abschnitt 2.2). Im Dossier standen nur für einen Teil der Fragestellungen Daten zur Verfügung. Die vorliegende TROPIC-Studie lieferte nur Daten für die *best supportive care*-Population; Daten für die Docetaxel-Retherapie-Population standen nicht zur Verfügung.

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; direkter Vergleich

Population Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
best supportive care-Population			
EFC 6193 (TROPIC)	ja	ja	nein
Docetaxel-Retherapie-Population			
–	Keine Studie vorgelegt.		
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			

Für die Bewertung von Cabazitaxel in der *best supportive care*-Population wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie (TROPIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorgelegt.

Für die Bewertung von Cabazitaxel in der Docetaxel-Retherapie-Population wurde keine Studie vorgelegt.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossene Studie benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung. Bei der eingeschlossenen Studie (TROPIC) handelt es sich um die Zulassungsstudie für Cabazitaxel. Das Institut folgt der prinzipiellen Einschätzung des pU, wonach die TROPIC-Studie für Aussagen zur *best supportive care*-Population herangezogen werden kann. In den Abschnitten 2.7.1, 2.7.2.3.2, 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.3 wird erläutert, weshalb das Institut diese Studie trotz gewisser Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen hat. Dort ist auch erläutert, warum das Institut auf die Daten zur Gesamtstudienpopulation zurückgreift und nicht – wie seitens des pU angeregt – die Daten einer post hoc definierten Subgruppe der „sicher Docetaxel-refraktären Patienten“ (Patienten, die sich durch einen Progress innerhalb von 20 Tagen nach der letzten Docetaxel-Gabe auszeichnen) heranzieht.

Zusammenfassend eignet sich die Studie für die Nutzenbewertung zur *best supportive care*-Population; die Studie ist jedoch nicht geeignet, um Aussagen zur Docetaxel-Retherapie-Population zu machen.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TROPIC	RCT, offen, parallel, 2-armig	Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom und dokumentiertem Fortschreiten der Erkrankung während der 6 Monate nach vorausgegangener Hormontherapie und nach Docetaxel-haltiger Therapie.	Cabazitaxel / Prednison / BSC (N = 378) Mitoxantron / Prednison / BSC (N = 377)	<u>Screening-Phase</u> von 28 Tagen <u>Behandlung</u> : Jeder Patient wurde behandelt bis zum Krankheitsprogress, Tod, inakzeptabler Toxizität oder für maximal 10 Zyklen (30 Wochen). Zykluslänge: 3 Wochen <u>Nachbeobachtung</u> : Sobald ein Patient einen Progress entwickelte oder eine andere Krebstherapie aufnahm, wurden Follow-up-Besuche geplant und für maximal 2 Jahre im 3-monatigen Abstand durchgeführt. Auch für Patienten, die die Therapie regulär abschlossen, wurden 2 Jahre Nachbeobachtungszeit bis zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie durchgeführt.	146 Zentren in 26 Ländern (inklusive USA) 01/2007–09/2009	Primär: Gesamtüberleben Sekundär: Veränderung des PPI-Scores (Schmerz), unerwünschte Ereignisse
a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. BSC: <i>best supportive care</i> , RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie	Cabazitaxel / Prednison / BSC	Mitoxantron / Prednison / BSC	Komedikation in beiden Studienarmen
TROPIC	25 mg/m ² Cabazitaxel intravenös alle 3 Wochen und Prednison ^a 10 mg oral, täglich	12 mg/m ² Mitoxantron intravenös verabreicht über 15–30 Minuten alle 3 Wochen und Prednison ^a 10 mg oral, täglich	Systemisch verabreichtes Antihistaminikum, Kortikosteroid oder H ₂ -Antagonisten; optional bzw. bei Bedarf Analgetika, G-CSF, Blutersatzmittel, Bluttransfusionen, Antiemetika und weitere Medikamente (z. B. Bisphosphonate, Antibiotika).
<p>a: In Ländern, in denen Prednison nicht zur Verfügung stand, konnte Prednisolon gegeben werden. Zur Verbesserung der Lesbarkeit wird in der Bezeichnung der Studienarme auf die Ausweisung von Prednisolon verzichtet.</p> <p>BSC: <i>best supportive care</i>, G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor, RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Die TROPIC-Studie ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie mit einem offenen Studiendesign, wobei Patienten, behandelnde Personen und Endpunkterheber nicht verblindet waren. Es wurden Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom und dokumentiertem Fortschreiten der Erkrankung während der 6 Monate nach vorausgegangener Hormontherapie und nach Docetaxel-haltiger Therapie eingeschlossen. Die Studienbehandlung wurde gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der Beschreibung in der jeweiligen Fachinformation entspricht (Tabelle 4, [3,4]). Jeder Patient wurde in Zyklen zu 21 Tagen so lange behandelt, bis es zum Krankheitsprogress, Tod oder inakzeptabler Toxizität kam bzw. maximal 10 Zyklen (30 Wochen) durchlaufen waren. Zusätzlich zur Studienbehandlung wurden die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit der notwendigen Begleit- bzw. Bedarfsmedikation im Rahmen der *best supportive care* behandelt (Tabelle 4). Der Studienarm, in dem Patienten Mitoxantron / Prednison / BSC erhielten, entspricht aus Sicht des Instituts der zweckmäßigen Vergleichstherapie der *best supportive care*-Population, weil Mitoxantron als Komponente der *best supportive care* gedeutet werden kann. Von insgesamt 755 randomisierten Patienten waren 377 dem Mitoxantron-Arm und 378 Patienten dem Cabazitaxel-Arm zugeteilt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Im Anschluss an die Behandlungsphase der Studien (also nach Entwicklung eines Progresses, bei inakzeptabler Toxizität, nach maximal 10 Zyklen oder wenn der Patient eine andere Krebstherapie aufnahm) wurden die Patienten für maximal 2 Jahre bzw. bis zum Studienende nachbeobachtet. Dazu wurden alle 3 Monate Studienvisiten durchgeführt.

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie zur *best supportive care*-Population.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] Median (min-max)	Vortherapie [Vor Studienbeginn verabreichte Dosis Docetaxel, mg/m ²] Median (IQR)	Anzahl vorangegangener Chemotherapien n (%)	Anzahl Patienten mit messbarem Tumor n (%)	Anzahl Patienten mit Progress unter Therapie und bis < 3 bzw. nach 3 bis < 6 Monaten nach der letzten Docetaxel-Gabe n (%)
TROPIC						
Cabazitaxel / Prednison / BSC	378	68 (46–92)	577 (408–761)	1: 260 (69) 2: 94 (25) ≥ 3: 24 (6)	201 (53)	Unter Therapie und bis zu 3 Monaten: 273 (72) Nach 3 bis < 6 Monaten: 58 (15)
Mitoxantron / Prednison / BSC	377	67 (47–89)	529 (381–787)	1: 268 (71) 2: 79 (21) ≥ 3: 30 (8)	204 (54)	Unter Therapie und bis zu 3 Monaten: 285 (76) Nach 3 bis zu 6 Monaten: 50 (13)
a: randomisierte Patienten BSC: <i>best supportive care</i> , IQR: Interquartilsabstand (englisch: <i>interquartile range</i>), RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Zu Studienbeginn ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich Alter, Höhe der verabreichten Dosis an Docetaxel, Anzahl der Patienten mit messbaren Tumoren und Anzahl vorangegangener Chemotherapien. Auch ein Progress unter Therapie und bis zu 3 Monaten bzw. nach 3 bis zu 6 Monaten nach der letzten Docetaxel-Gabe lag in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich häufig vor. Die Patienten waren im Median 67 bis 68 Jahre alt.

Tabelle 6 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu entnehmen.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TROPIC	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

BSC: *best supportive care*, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2, 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur genaueren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Veränderung des PPI-Scores (Schmerz)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Keine Daten verfügbar
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad ≥ 3
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht das Institut von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzog (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 zur Begründung der Auswahl von Endpunkten durch das Institut).

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen. Tabelle 8 liefert das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie	Gesamtüberleben	Veränderung des PPI-Scores (Schmerz)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	UEs	UEs der CTCAE, Grad $\geq 3^a$	Schwerwiegende UEs	Abbruch wegen UEs
TROPIC	ja	ja	^b	ja	ja	ja	ja

a: Unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad 3–5.
b: Zielgröße wurde nicht erhoben.
BSC: *best supportive care*, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, PPI: *present pain intensity*, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie	Studien- ebene	Gesamtüberleben	Veränderung des PPI-Scores (Schmerz)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UEs	UEs der CTCAE, Grad $\geq 3^c$	Schwerwiegende UEs	Abbruch wegen UEs
TROPIC	niedrig	hoch ^a	hoch	- ^b	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig

a: Aufgrund der Berücksichtigung von Patienten in der Analyse, die nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Krebstherapie aufnahmen, bei offenem Studiendesign (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

b: Zielgröße wurde nicht erhoben.

c: Unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad 3–5.

BSC: *best supportive care*, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, PPI: *present pain intensity*, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Bis auf die nicht erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte für die Studie von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird entgegen der Einschätzung des pU als hoch eingestuft. Die Sichtung der Studiendaten zeigt, dass Patienten, die nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Krebstherapie aufnahmen, in der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben enthalten sind. Auch aufgrund des offenen Studiendesigns wird dies seitens des Instituts als ein potenzieller Verzerrungsaspekt für diesen Endpunkt interpretiert. Dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt, da nach Sichtung der konkreten Daten zu diesen weiteren Krebstherapien eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheint (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des PPI-Scores (Schmerz) wird ebenfalls als hoch eingeschätzt, da es sich um einen subjektiven Endpunkt bei offenem Studiendesign handelt und die Auswertung der Daten zudem nur die Patienten einschließt, für die ein Wert zu Studienbeginn und unter Behandlung erhoben wurde (88 bzw. 86 % der Patienten). Zu diesem Endpunkt nahm der pU keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vor. Die Endpunkte UEs, UEs der CTCAE, Grad ≥ 3 , schwerwiegende UEs und Abbruch wegen UEs wurden mit niedrigem Verzerrungspotenzial bewertet. Dies entspricht der

Bewertung des pU, der zwar keine Bewertung auf Endpunktniveau, aber zu Nebenwirkungen insgesamt vornahm.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunkzebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1 Ergebnisse zur *best supportive care*-Population

Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC und Mitoxantron / Prednison / BSC bei Patienten in der *best supportive care*-Population zusammen. Tabelle 11 liefert zusätzliche Informationen zu einzelnen UEs. Die Daten entsprechen den seitens des pU vorgelegten Daten und wurden teils ergänzt um eigene Berechnungen, wo diese im Dossier nicht angegeben waren. Zudem wurden Angaben aus Modul 5 des Dossiers ergänzt.

Tabelle 9: Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT für den direkten Vergleich von Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

	Cabazitaxel / Prednison / BSC		Mitoxantron / Prednison / BSC		Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC	
Mortalität						
	Gesamt N	Median [95 %-KI] Monate	Gesamt N	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Gesamtüberleben	378	15,1 [14,1; 16,3]	377	12,7 [11,6; 13,7]	0,70 [0,59; 0,83] ^c	< 0,001
Morbidität						
Veränderung des PPI-Scores (Schmerz)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Odds Ratio [95 % KI] ^h	p-Wert ^h
Verbessert ^d	333 ^g	71 (21,3)	324 ^g	59 (18,2)	0,94 [0,70; 1,25]	0,658
Unverändert ^e		154 (46,2)		161 (49,7)		
Verschlechtert ^f		108 (32,4)		104 (32,1)		
Gesundheits- bezogene Lebensqualität						
Keine Daten verfügbar.						
<p>a: Cox-Regression stratifiziert nach den Variablen ECOG Performance Status und der Messbarkeit der Erkrankung zu Studienbeginn.</p> <p>b: Stratifizierter Log-Rank-Test (siehe Fußnote a).</p> <p>c: Keine Schlussfolgerungen auf Basis des Gesamteffektes aufgrund eines Hinweises auf eine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Ende dieses Abschnitts).</p> <p>d: Eine Verbesserung wurde angenommen, wenn der schlechteste PPI-Wert eines Patienten unter Therapie niedriger war als der Wert zu Studienbeginn.</p> <p>e: Keine Veränderung des PPI-Wertes unter Therapie. Es bleibt unklar, ob Patienten, deren PPI-Wert sich um einen Punkt veränderte, der Kategorie „Unverändert“ zugeteilt wurden.</p> <p>f: Eine Verschlechterung wurde angenommen, wenn der PPI-Wert eines Patienten unter Therapie sich um mehr als 1 Punkt gegenüber Studienbeginn verschlechterte.</p> <p>g: In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, für die der PPI-Wert zu Studienbeginn und unter Behandlung erhoben wurde.</p> <p>h: Eigene Berechnung: logistische Regression (Proportional-Odds-Modell).</p> <p>BSC: <i>best supportive care</i>, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, PPI: <i>present pain intensity</i></p>						

Tabelle 10: Nebenwirkungen – RCT für den direkten Vergleich von Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

	Cabazitaxel / Prednison / BSC		Mitoxantron / Prednison / BSC		Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC	
	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Nebenwirkungen						
UEs	371	355 (95,7)	371	328 (88,4)	1,08 [1,04; 1,13]	< 0,001
UEs der CTCAE, Grad $\geq 3^c$	371	213 (57,4)	371	146 (39,4)	1,46 [1,25; 1,70]	< 0,001
Schwerwiegende UEs	371	145 (39,1)	371	77 (20,8)	1,88 [1,49; 2,38]	< 0,001
Abbruch wegen UEs	371	68 (18,3)	371	31 (8,4)	2,19 [1,47; 3,27]	< 0,001
<p>a: Eigene Berechnung. b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]). c: UEs der CTCAE, Grad 3–5. BSC: <i>best supportive care</i>, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 11: Anzahl (%) Patienten mit UEs der CTCAE, Grad 1–5 und Grad ≥ 3 mit einer relativen Häufigkeit $\geq 3\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe bei UEs der CTCAE, Grad ≥ 3 – RCT für den direkten Vergleich von Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Nebenwirkungen ^a	Cabazitaxel / Prednison / BSC N = 371		Mitoxantron / Prednison / BSC N = 371	
	alle Grade n (%)	Grad $\geq 3^b$ n (%)	alle Grade n (%)	Grad $\geq 3^b$ n (%)
Neutropenien	81 (21,8)	79 (21,3)	40 (10,8)	26 (7,0)
Febrile Neutropenien	28 (7,5)	28 (7,5)	5 (1,3)	5 (1,3)
Diarrhoe	173 (46,6)	23 (6,2)	39 (10,5)	1 (0,3)
Ermüdung	136 (36,7)	18 (4,9)	102 (27,5)	11 (3,0)
Asthenie	76 (20,5)	17 (4,6)	46 (12,4)	9 (2,4)
Leukopenie	20 (5,4)	14 (3,8)	11 (3,0)	5 (1,3)
Rückenschmerzen	60 (16,2)	14 (3,8)	45 (12,1)	11 (3,0)
Anämie	40 (10,8)	13 (3,5)	20 (5,4)	5 (1,3)
Krankheitsprogression	2 (0,5)	2 (0,5)	11 (3,0)	11 (3,0)

a: Vorzugsbezeichnung (Preferred Term) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities.
b: UEs der CTCAE, Grad 3–5.
BSC: *best supportive care*, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die TROPIC-Studie nicht erfüllt (s. Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten. Eine Abschwächung der Aussagekraft wurde für das Gesamtüberleben trotz des oben genannten hohen Verzerrungspotenzials jedoch nicht vorgenommen, da nach Sichtung der konkreten Daten zu weiteren nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzten Krebstherapien eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheint (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Über die gesamte Beobachtungsdauer ergab die Behandlung mit Cabazitaxel / Prednison / BSC eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Mitoxantron / Prednison / BSC. Zur Interpretation der Überlebenszeitkurve siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.

Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter ($</\geq 65$ Jahre). Dies hat zur Folge, dass eventuelle Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunkts auf Basis

der Subgruppen erfolgen. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich am Ende dieses Abschnitts.

Morbidität

Veränderung des PPI-Scores (Schmerz)

Die Anteile von Patienten mit einer Veränderung des PPI-Scores (verbessert, unverändert, verschlechtert) unterschieden sich zwischen Cabazitaxel / Prednison / BSC und Mitoxantron / Prednison / BSC nicht maßgeblich. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant und ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad ≥ 3 , schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten bei den mit Cabazitaxel / Prednison / BSC behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die Mitoxantron / Prednison / BSC erhielten. Es zeigte sich für alle 4 Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabazitaxel / Prednison / BSC. Aufgrund der geringfügigen Effektstärke ist ein größerer Schaden für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht belegt. Für unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad ≥ 3 , schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Cabazitaxel / Prednison / BSC im Vergleich zu Mitoxantron / Prednison / BSC.

Relevante Subgruppen

Die Ergebnisse der TROPIC-Studie wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch das Merkmal Alter untersucht, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen (Alter $</\geq 65$ Jahre, prospektiv festgelegt) aufzudecken. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Aus den im Dossier präsentierten Interaktionstests ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter $</\geq 65$ Jahre (Interaktionstest $p = 0,110$, siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3), was eine separate Betrachtung der Resultate in beiden Gruppen notwendig machte.

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse.

Tabelle 12: Subgruppenergebnisse nach Alter – RCT für den direkten Vergleich von Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Subgruppenmerkmal	Behandlungsarm	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Interaktions test p-Wert ^a
Alter < 65 Jahre	Cabazitaxel / Prednison / BSC	133	15,1 [13,9; 16,5]	0,81[0,61; 1,08]; 0,1461	0,110
	Mitoxantron / Prednison / BSC	162	13,3 [12,0; 15,6]		
Alter ≥ 65 Jahre	Cabazitaxel / Prednison / BSC	245	15,0 [13,6; 17,3]	0,62 [0,50; 0,78] < 0,001	
	Mitoxantron / Prednison / BSC	215	12,1 [10,6; 13,6]		

a: aus Cox-Regression mit den Variablen Behandlung, Alter und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Alter

Bei Patienten ≥ 65 Jahre ergab die Behandlung mit Cabazitaxel / Prednison / BSC über die gesamte Beobachtungsdauer eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Mitoxantron / Prednison / BSC. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt in dieser Population. Für die Ableitung einer Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird der Effektschätzer der Subgruppe herangezogen.

Bei Patienten < 65 Jahre ergab die Behandlung mit Cabazitaxel / Prednison / BSC über die gesamte Beobachtungsdauer zwar auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Mitoxantron / Prednison / BSC, jedoch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand dieser Datenlage wird der Hinweis auf Interaktion für diese Subgruppe so interpretiert, dass das Vorliegen eines Zusatznutzens bei Patienten < 65 Jahre mit Unsicherheit behaftet ist. Es erfolgt eine Herabstufung der Ergebnissicherheit des statistisch signifikanten Resultats der Gesamtpopulation (Hinweis zu Anhaltspunkt). Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt in der Population der Patienten < 65 Jahre. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens kann aufgrund der vorliegenden Unsicherheit jedoch weder anhand des Gesamtschätzers der Studie noch anhand des Effektschätzers der Subgruppe bestimmt werden. Diesem Sachverhalt wird durch die Einstufung zum Ausmaß des Zusatznutzens (nicht quantifizierbar) Rechnung getragen.

Gesamtaussagen zum Zusatznutzen müssen aufgrund dieser Resultate auch getrennt für Patienten < / ≥ 65 Jahre getroffen werden. Zur Nutzen-Schaden-Abwägung wäre es hierzu ggf. notwendig, auch separate Subgruppenergebnisse zu anderen Endpunkten heranzuziehen. Subgruppenergebnisse nach Alter (< / ≥ 65 Jahre), die sich nicht im Dossier, aber im Studienbericht fanden, wiesen bei den Endpunkten unerwünschte Ereignisse und

unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad ≥ 3 nicht auf eine Interaktion hin, sodass für die Gesamtbetrachtung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses bei Patienten $</\geq 65$ Jahre zu weiteren Endpunkten Daten der Gesamtpopulation herangezogen werden können, die im Dossier verfügbar waren.

Würdigung der Einschätzung des Zusatznutzens durch den pU

Die Einschätzung des Instituts zur *best supportive care*-Population weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beanspruchte für Cabazitaxel einen erheblichen Zusatznutzen für Docetaxel-refraktäre mHRPC-Patienten in der 2nd-Line-Therapie (Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxelgabe, mit Ausnahme der Patienten mit ≤ 3 Zyklen Docetaxel, Modul 4, Abschnitt 4.4.3). Diese Einschränkung der Patientengruppe durch den pU fand sich allerdings im Dossier nicht durchgängig (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.4) und ist somit inkonsistent. Insgesamt werden die Aussagen des pU seitens des Instituts wie folgt interpretiert: Der pU unterschied nicht zwischen den bewertungsrelevanten Populationen und Subgruppen. Er nahm somit einen Zusatznutzen von Cabazitaxel für das komplette Anwendungsgebiet in Anspruch und leitete hierfür insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen ab. Hierbei erfolgten allerdings keine expliziten Aussagen zur Ergebnissicherheit und dementsprechend keine Kategorisierung als Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt (insgesamt oder auf Endpunktniveau).

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen des direkten Vergleichs für die best supportive care-Population befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zur Docetaxel-Retherapie-Population

Zur Untersuchung des Zusatznutzens von Cabazitaxel in der Docetaxel-Retherapie-Population legte der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen in der Docetaxel-Retherapie-Population ist nicht belegt. Diese Einschätzung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher zwar keinen Zusatznutzen von Cabazitaxel für diese Population ableitete, sie jedoch von vornherein nicht als relevante Population betrachtete und einen Zusatznutzen von Cabazitaxel für das komplette Anwendungsgebiet gemäß Zulassung in Anspruch nahm.

Informationen zur Docetaxel-Retherapie-Population finden sich im Dossier nicht, die Bewertung seitens des Instituts ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung zu entnehmen.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Patientenpopulation auf Endpunktebene, unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen, dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [6].

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt getrennt für die *best supportive care*-Population und die Docetaxel-Retherapie-Population.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtausgabe zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 *Best supportive care*-Population

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.1 präsentierte Datenlage ergab für Patienten ≥ 65 Jahre einen Hinweis auf und für Patienten < 65 Jahre einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC gegenüber Mitoxantron / Prednison / BSC. Demgegenüber ergaben sich jeweils Hinweise auf einen größeren Schaden.

Es erfolgte eine Einschätzung zum Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene, welche Tabelle 13 zu entnehmen ist.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

		Effektschätzer [95 %-KI] / Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität			
Gesamt- überleben	Alter < 65 Jahre ^c	Nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Überlebensdauer Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
	Alter ≥ 65 Jahre ^c	HR 0,62 [0,50; 0,78] Median: 15,0 Monate vs. 12,1 Monate p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität			
Veränderung des PPI- Scores (Schmerz)		OR 0,94 [0,70; 1,25] ^d Verbessert: 21,3 % vs. 18,2 % Unverändert: 46,2 % vs. 49,7 % Verschlechtert: 32,4 % vs. 32,1 % p = 0,658	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
		Keine verwertbaren Daten verfügbar	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population) (Fortsetzung)

	Effektschätzer [95 %-KI] / Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
UEs	RR ^e 1,08 [1,04; 1,13] 95,7 % vs. 88,4 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o ≥ 0,90 Größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^g
	RR ^f 0,93 [0,88; 0,96] p < 0,001	
UEs der CTCAE, Grad ≥ 3 ^h	RR ^e 1,46 [1,25; 1,70] 57,4 % vs. 39,4 %	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 < KI _o < 0,90 Ausmaß: beträchtlich
	RR ^f 0,68 [0,59; 0,80] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
schwerwiegende UEs	RR ^e 1,88 [1,49; 2,38] 39,1 % vs. 20,8 %	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 Ausmaß: erheblich
	RR ^f 0,53 [0,42; 0,67] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Abbruch wegen UEs	RR ^e 2,19 [1,47; 3,27] 18,3 % vs. 8,4 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Ausmaß: beträchtlich
	RR ^f 0,46 [0,31; 0,68] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen, die ein geringfügiges Ausmaß überstiegen.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: Aufspaltung der Population aufgrund eines Hinweises auf eine Interaktion und Effektmodifikation durch das betreffende Merkmal. Für die Ableitung einer Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Patienten ≥ 65 Jahre wird der Effektschätzer der Subgruppenanalyse herangezogen. Zur genaueren Begründung s. Abschnitt 2.4.1. Zur Nutzen-Schaden-Abwägung werden die Gesamtergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen herangezogen, da sich für die Endpunkte UEs der CTCAE, alle Grade und UEs, Grad ≥ 3 kein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Alter (< / ≥ 65 Jahre) gezeigt hat.</p> <p>d: Eigene Berechnung: logistische Regression (Proportional-Odds-Modell).</p> <p>e: Eigene Berechnung, Ereignisanteil Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC.</p> <p>f: Eigene Berechnung, Ereignisanteil Mitoxantron / Prednison / BSC vs. Cabazitaxel / Prednison / BSC (umgedrehte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens).</p> <p>g: Da obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb der genannten Schwelle von 0,90 liegt.</p> <p>h: UEs der CTCAE, Grad 3–5.</p> <p>BSC: <i>best supportive care</i>, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PPI: <i>present pain intensity</i>, RR: relatives Risiko, UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Auf der Basis der im Dossier vorgelegten Daten kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe von Patienten < 65 Jahre nicht quantifiziert werden. Es bleibt unklar, ob der bestehende Zusatznutzen als gering, beträchtlich oder erheblich zu bemessen ist. Der Gesetzgeber sieht in Situationen, in denen auf der Basis der wissenschaftlichen Datengrundlage Unsicherheit bezüglich der Einordnung des Ausmaßes des Zusatznutzens fortbesteht, „nicht quantifizierbar“ als Bewertungskategorie vor (siehe hierzu AM-NutzenV § 5 Abs.7).

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 14 und Tabelle 15 dargestellt, aufgeteilt nach relevanten Subgruppen.

Patienten \geq 65 Jahre

Tabelle 14: Patienten \geq 65 Jahre: begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen (*best supportive care*-Population)

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (Überlebensdauer: Gesamtüberleben)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: UEs der CTCAE, Grad \geq 3 ^a)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen SUEs)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs)
a: UEs der CTCAE, Grad 3–5. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.	

In der Gesamtschau (Tabelle 14) verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis). Auf beiden Seiten wird das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Aufgrund des dem Zusatznutzen gegenüberstehenden Hinweises auf einen erheblichen größeren Schaden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erscheint es aus Sicht des Instituts angemessen, das Ausmaß des Zusatznutzens zu mindern (erheblich zu beträchtlich).

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten \geq 65 Jahre in der *best supportive care*-Population, also für Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC gegenüber Mitoxantron / Prednison / BSC.

Patienten < 65 JahreTabelle 15: Patienten < 65 Jahre: begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen (*best supportive care*-Population)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (Überlebensdauer: Gesamtüberleben)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: UEs der CTCAE, Grad $\geq 3^a$)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUEs)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs)
a: UEs der CTCAE, Grad 3–5. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau (Tabelle 15) verbleiben positive und negative Ergebnisse unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt vs. Hinweis). Auf der Seite des Zusatznutzens ist das Ausmaß auf Basis der vorliegenden Daten „nicht quantifizierbar“, aufseiten des größeren Schadens wird das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Inwieweit ein Herunterstufen des Ausmaßes auf Zusatznutzenseite sinnvoll wäre, ist aufgrund der Nichtquantifizierbarkeit des Zusatznutzens nicht abschließend zu bewerten. Es stellt sich aber die Frage, ob die negativen Effekte die positiven Effekte gänzlich aufwiegen. Es erscheint aus Sicht des Instituts unangemessen, den Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens aufgrund der Hinweise auf größere Schäden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gänzlich infrage zu stellen.

Anhand der oben beschriebenen Herabstufung zum Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten ≥ 65 Jahre (erheblich zu beträchtlich), lässt sich jedoch für die vorliegenden Daten zu Patienten < 65 Jahren zumindest schlussfolgern, dass der verbleibende Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) maximal beträchtlich sein kann.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich) von Cabazitaxel / Prednison / BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mitoxantron / Prednison / BSC für Patienten < 65 Jahre.

2.5.2 Docetaxel-Retherapie-Population

Wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben hat der pU keine Daten zum Zusatznutzen von Cabazitaxel in der Docetaxel-Retherapie-Population vorgelegt.

Ein Zusatznutzen von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für die Docetaxel-Retherapie-Population ist nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die für die Nutzenbewertung von Cabazitaxel relevanten Patientenpopulationen und Subgruppen ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien der in Tabelle 16 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 16 Cabazitaxel: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Population	Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vergleich	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<i>best supportive care</i> -Population	Alter < 65 Jahre ^a	Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie <i>best supportive care</i> (z. B. adäquate Schmerztherapie)	Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich) von Cabazitaxel / Prednison / BSC
<i>best supportive care</i> -Population	Alter ≥ 65 Jahre ^a	Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie <i>best supportive care</i> (z. B. adäquate Schmerztherapie)	Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC
Docetaxel-Retherapie-Population		Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	Zusatznutzen nicht belegt
a: Aufspaltung der Population aufgrund von Effektmodifikation. BSC: <i>best supportive care</i>				

Diese Gesamtbewertung weicht von der des pU ab, welcher von vornherein keine Unterteilung in Populationen vornahm und einen Zusatznutzen von Cabazitaxel für das komplette Anwendungsgebiet in Anspruch nahm. Der pU beanspruchte insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen, machte hierbei allerdings keine expliziten Aussagen zur Ergebnissicherheit und leitete dementsprechend keinen Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt (insgesamt oder auf Endpunktniveau) ab.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

TROPIC

De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.

European Medicines Agency. Assessment report for Jevtana (cabazitaxel): EMEA/H/C/002018 [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 21.12.2011].

URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002018/WC500104766.pdf.

Sanofi-Aventis. Jevtana value dossier Germany: draft version 3.0 [unveröffentlicht]. 2010.

Sanofi-Aventis. Modellierung der Überlebenskurven (overall survival) in der TROPIC-Studie (XRP6258_FC6193) zur Bestimmung der erwarteten (mittleren) Überlebenszeiten [unveröffentlicht]. 2011.

Sanofi-Aventis. A randomized, open label multi-center study of XRP6258 at 25 mg/m² in combination with prednisone every 3 weeks compared to mitoxantrone in combination with prednisone for the treatment of hormone refractory metastatic prostate cancer previously treated with a Taxotere-containing regimen: study EFC6193; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Sanofi-Aventis. A randomized, open label multi-center study of XRP6258 at 25 mg/m² in combination with prednisone every 3 weeks compared to mitoxantrone in combination with prednisone for the treatment of hormone refractory metastatic prostate cancer previously treated with a Taxotere-containing regimen: study EFC6193; amended clinical trial protocol 5 [unveröffentlicht]. 2008.

Sanofi-Aventis. A randomized, open label multi-center study of XRP6258 at 25 mg/m² in combination with prednisone every 3 weeks compared to mitoxantrone in combination with prednisone for the treatment of hormone refractory metastatic prostate cancer previously treated with a Taxotere-containing regimen: study EFC6193; final statistical analysis plan (and amendments) [unveröffentlicht]. 2008.

Sanofi-Aventis. A randomized, open label multi-center study of XRP6258 at 25 mg/m² in combination with prednisone every 3 weeks compared to mitoxantrone in combination with prednisone for the treatment of hormone refractory metastatic prostate cancer previously treated with a Taxotere-containing regimen [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. 04.01.2011 [Zugriff: 25.11.2011].

URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00417079>.

Sanofi-Aventis. XRP6258 plus prednisone compared to mitoxantrone plus prednisone in hormone refractory metastatic prostate cancer (TROPIC) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.03.2011 [Zugriff: 25.11.2011].

URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00417079>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Der pU benennt Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Gesamtanwendungsgebiet von Cabazitaxel, also für Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. Er begründet dies insbesondere mit der aktuellen, internationalen Leitlinienlandschaft in der 2nd-Line-Versorgung des mHRPC und der in Deutschland vorherrschenden Versorgungssituation, die er anhand einer Marktforschungsanalyse darstellt.

Diese Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie widerspricht der Anforderung des G-BA, welcher folgende Vergleichstherapien definierte:

- Die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „best supportive care“ (BSC) (z. B. adäquate Schmerztherapie) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt.
Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
- Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, hormonresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, wobei diese zweckmäßige Vergleichstherapie auch für diejenigen Patienten gilt, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen („Rechallenge“).

Hinsichtlich der Therapie mit Docetaxel, argumentiert der pU, dass die Zulassungsindikation von Cabazitaxel wesentlich die Patienten umfasst, für die Docetaxel keine zweckmäßige Therapieoption mehr darstellt. An anderer Stelle im Dossier begründet der pU zusätzlich, dass alle Patienten nach einer Docetaxel-Therapie aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs Docetaxel-refraktär und damit zeitlich verzögert zu potenziellen Kandidaten für eine Cabazitaxel-Therapie werden (Modul 3, S. 43). Als Konsequenz berücksichtigt der pU Docetaxel im Dossier nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie. Insbesondere dem Argument des pU zum natürlichen Krankheitsverlauf und der damit verbundenen Docetaxel-Refraktärität kann hierbei nicht gefolgt werden. Docetaxel-Refraktärität ergibt sich aus Sicht des Instituts nicht durch den späteren Progress gemäß dem natürlichen Krankheitsverlauf

(nach Docetaxel-Therapie), sondern durch einen ggf. deutlich früheren Progress, der trotz Docetaxel-Therapie auftritt.

Zusammenfassend weicht der pU somit von der Festlegung des G-BA ab.

Seitens des Instituts kann der Entscheidung des pU, Mitoxantron als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gesamtpopulation heranzuziehen, nicht gefolgt werden. Aus Sicht des Instituts beinhaltet die Gesamtpopulation der Patienten mit mHRPC nach Vorbehandlung mit Docetaxel Patienten, für die eine Docetaxel-Retherapie noch infrage kommt – konsistent mit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Inwiefern die seitens des pU vorgelegte Evidenz und Entscheidung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dennoch geeignet ist, Aussagen zu einer der beiden durch den G-BA definierten Populationen zu machen, wird im Folgenden erläutert.

Ausgehend von den beiden Populationen ist es für die Nutzenbewertung zunächst notwendig, eine definierte Abgrenzung zwischen diesen vorzunehmen. Da neben einer Docetaxel-Unverträglichkeit (z. B. zurückliegende schwere Infekt komplikationen unter Neutropenie, schwere allergische Reaktionen auf Docetaxel) insbesondere das Auftreten einer Docetaxel-Resistenz dazu führt, dass Docetaxel für die Patienten nicht mehr infrage kommt, ist diese zu konkretisieren. Hierzu müsste ein definiertes Zeitfenster festgelegt werden, innerhalb dessen ein Progress nach der letzten Docetaxel-Gabe aufgetreten sein muss, um einen Patienten als Docetaxel-refraktär / -resistent zu erachten. Dieses Zeitfenster wäre abzugrenzen von einem Zeitpunkt, nachdem ein Progress primär eher dem allgemeinen Krankheitsverlauf zuzuordnen wäre. Wie der pU selbst anmerkt, ist die Refraktärität bei Docetaxel-behandelten Patienten in der Praxis nicht scharf definiert (Modul 3, S.79). Auch anhand eigener Recherchen des Instituts zu diesem Thema bleibt die konkrete Schwelle, zu welchem Zeitpunkt die Progression nach der letzten Docetaxel-Therapie aufgetreten sein muss, damit ein Patient für eine Retherapie mit Docetaxel noch oder nicht mehr infrage kommt, anhand der Evidenzlage unklar. Zwar finden sich Vorschläge für verschiedene Zeitfenster in der Literatur (30 Tage [7], 30 bis 60 Tage [8], 45 Tage [9], 60 Tage [10], 3 Monate [11]), letztlich lässt sich jedoch kein konsentierter zeitlicher Schwellenwert ableiten. Die in diesen Publikationen angewendeten Zeiträume beruhen nicht auf empirisch ermittelten Daten. Zudem wird „Progression“ uneinheitlich definiert, was die Vergleichbarkeit der Schlussfolgerungen erschwert. Zusammenfassend ist die Ableitung eines konkreten Schwellenwertes daher anhand der Studien nicht möglich.

Darüber hinaus gibt es aus der Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie für Cabazitaxel (TROPIC [12]) den Hinweis, dass die Zeit bis zur Progression – operationalisiert anhand von definierten Schwellen (Progression während der Docetaxel-Therapie vs. Progression < 3 Monate nach der Docetaxel-Therapie vs. Progression \geq 3 Monate nach der Docetaxel Therapie) – kein Effektmofikator für das Gesamtüberleben ist.

Aus Sicht des Instituts lässt sich aus dieser Evidenzlage lediglich folgende Schlussfolgerung ziehen: Eine Docetaxel-Resistenz ist umso wahrscheinlicher, je früher nach der letzten Docetaxel-Therapie die Progression erfolgt, bzw. umso unwahrscheinlicher, je später eine Progression erfolgt. Eine späte Progression wäre am ehesten dem allgemeinen Krankheitsverlauf zuzuordnen. Hieraus ergibt sich, dass die Aufteilung der bestehenden Indikation in 2 Patientenpopulationen (für Docetaxel-Retherapie geeignet oder nicht) durchaus sinnvoll ist, ein konkreter zeitlicher Schwellenwert jedoch nicht eindeutig festgelegt werden kann.

Docetaxel ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für einen Teil der Population im Gesamtanwendungsgebiet von Cabazitaxel somit aus Sicht des Instituts angemessen, vom pU im Dossier jedoch nicht berücksichtigt worden. Es verbleibt die Frage, inwiefern die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Mitoxantron für die weitere Nutzenbewertung geeignet ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für diejenigen Patienten, für die eine Docetaxel-Retherapie nicht mehr infrage kommt, wird seitens des G-BA eine palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie *best supportive care* (z. B. adäquate Schmerztherapie) bestimmt. Der pU argumentiert, dass Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon dieser Anforderung bei Patienten entspricht, die auf Docetaxel nicht mehr ansprechen. Es wird anhand von klinischen Daten begründet, dass Mitoxantron eine signifikante Schmerzverbesserung und Verbesserung der Lebensqualität bewirkt, ohne dabei jedoch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens zu führen [13-15]. Der pU selbst spricht teilweise jedoch auch davon, dass er Mitoxantron statt *best supportive care* einsetzt, sodass auch seiner Einschätzung nach Mitoxantron nicht als Teil der *best supportive care* verstanden wird (Modul 3, S. 13 / 25). Diese Argumentation kann seitens des Instituts zunächst so nicht nachvollzogen werden.

Der G-BA konkretisiert *best supportive care* als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserungen der Lebensqualität gewährleistet [16]. Als Teil einer solchen Therapie wäre auch Mitoxantron vorstellbar, insbesondere anhand der seitens des pU angeführten Argumentation zu Effekten des Wirkstoffs. Die Einschätzung, ob Mitoxantron als Bestandteil der *best supportive care* eingestuft werden kann, ist jedoch nur bei genauer Betrachtung der Studiendurchführung und des konkreten Einsatzes von Mitoxantron und potenziellen Begleittherapien in der TROPIC-Studie möglich. Daher wird die konkrete Interpretation zu Mitoxantron als möglichem Bestandteil der *best supportive care* in der herangezogenen Studie im Rahmen der Kommentierung des Studiendesigns und der Population adressiert (s. Abschnitt 2.7.2.4.1).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Die vorliegende Bewertung berücksichtigt die nachfolgend benannten Patientenpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien und prüft eine entsprechende Datenverfügbarkeit im Dossier.

- Die Patientenpopulation, für die eine weitere Docetaxel-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt, wird als „*best supportive care*-Population“ bezeichnet. Der entsprechende Vergleich für die Bestimmung des Zusatznutzens ist Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon in Kombination mit BSC. Im Rahmen der Ergebnisbewertung erfolgt eine Einschätzung, inwiefern Mitoxantron in der vorliegenden Studie als Bestandteil einer *best supportive care* verwendet wurde bzw. gelten kann.
- Die Patientenpopulation, für die eine weitere Docetaxel-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt, ist die „Docetaxel-Retherapie-Population“. Der entsprechende Vergleich für die Bestimmung des Zusatznutzens ist Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Diese Einteilung entspricht der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Der pU wählt als Vergleichstherapie (Einschlusskriterium E3) Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Dies entspricht nicht den vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapien „Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie *best supportive care*“ bzw. „Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon“ und stellt höchstens eine Teilkomponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Dieser Einschränkung kann seitens des Instituts nicht gefolgt werden (siehe Abschnitt 2.7.1 und 2.7.2.3.1). Zudem wird die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel seitens des pU nicht berücksichtigt und somit keine Evidenz hierzu selektiert / identifiziert.

Des Weiteren ergeben sich Inkonsistenzen zwischen Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers (Fragestellung) und den in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien. Die Patientenpopulation (Einschlusskriterium E1) wird in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 definiert als Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. In Modul 4, Abschnitt 4.2.1 wird die Population enger gefasst: Patienten, die einen Progress während oder nach einer Docetaxel-haltigen Therapie hatten. Dieses eingeschränkte Patientenkollektiv ist nicht durch die Fach- und Gebrauchsinformation von Cabazitaxel gedeckt [3]. Zudem fehlt in Modul 4, Abschnitt 4.2.1 der Hinweis auf die Komedikation mit Prednison oder Prednisolon, die gemäß Fach- und Gebrauchsinformation jedoch obligatorisch ist.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es fehlt Evidenz für die Bewertung der Docetaxel-Retherapie-Population. Seitens des pU erfolgte kein Einschluss von Docetaxel als zweckmäßiger Vergleichsintervention.
- Um Studien zu ermitteln, die aufgrund des Einschlusskriteriums E3 seitens des pU ggf. nicht identifiziert worden waren, war eine eigene Recherche bzw. Nachselektion der Informationsbeschaffung durch das Institut notwendig (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Diese bezog sich jedoch nur auf die Fragestellung zur *best supportive care*-Population, da die Docetaxel-Retherapie-Population wie beschrieben von vornherein seitens des pU keine Berücksichtigung fand.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.4.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1 des Dossiers.

Der Methodik zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Patientencharakteristika

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers.

Die Beschreibung der Patientencharakteristika ist umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Endpunkte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers.

Bei der Beschreibung der Endpunkte bzw. der Begründung für deren Patientenrelevanz ergeben sich Kritikpunkte: Für die Endpunkte PSA-Ansprechrates und Tumor-Ansprechrates fehlt eine adäquate Begründung der Patientenrelevanz. Die PSA-Ansprechrates wird zwar nachfolgend in Modul 4, Abschnitt 4.5.4 als möglicher Surrogatendpunkt beschrieben, explizite Angaben zur Validierung fehlen jedoch. Zudem fehlen in diesem Abschnitt (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) Endpunkte, die in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 (Fragestellung / Einschlusskriterien) angekündigt wurden und zu denen nachfolgend auch Ergebnisse präsentiert werden (Progressionsfreies Überleben, Tumorprogression, PSA-Progression, Sicherheit). Zu deren Validität bzw. Patientenrelevanz werden dementsprechend keine Angaben gemacht.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der fehlenden Angaben zur Patientenrelevanz und Validität einiger Endpunkte wurden diese Aspekte im Rahmen der Kommentierung der Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen nochmals geprüft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Weitere Konsequenzen sind dort genannt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 des Dossiers.

Meta-Analysen: Im Dossier wird nur 1 relevante Studie identifiziert. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt und keine Angaben zur Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen gemacht.

Sensitivitätsanalysen: In Modul 4, Abschnitt 4.2.5.4 wird die Durchführung von Sensitivitätsanalysen bzgl. verspäteter bzw. versäumter Visiten auf Studienebene beschrieben. Gründe für die Auswahl und die Beschränkung auf diese speziellen Sensitivitätsanalysen fehlen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden kurz zusammenfassend adressiert, im Ergebnisteil allerdings nicht dargestellt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren: Das Dossier enthält in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Die Nichtdurchführung von Subgruppenanalysen bzgl. Geschlecht und Krankheitsschwere wird begründet (nur männliche Patienten bzw. nur Patienten mit Tumorstadium IV), allerdings kann der Begründung bezüglich der Krankheitsschwere nicht gefolgt werden. Es wurden fernab des Krankheitsstadiums Patientenmerkmale erhoben, die eine Einteilung in unterschiedliche Schweregrade ermöglichen würden (z. B. messbare Erkrankung, Schmerz) und für die, zumindest für den primären Endpunkt, auch Subgruppenanalysen durchgeführt und präsentiert wurden. Es bleibt unklar, warum der pU diese Auswertungen nicht als Abbildung der Krankheitsschwere beurteilt.

Die geforderten Begründungen für die Wahl von Trennpunkten zur Bildung von Subgruppen bei quantitativen Merkmalen (z. B. Alter) fehlen. Es wird nicht beschrieben, für welche Endpunkte Effektmodifikatoren untersucht wurden. Im Dossier (Modul 4) wurden jedoch im Ergebnisteil Subgruppenanalysen ausschließlich für den primären Endpunkt, das Gesamtüberleben, berichtet. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren sollte jedoch nicht auf in den Studien als primär deklarierte Endpunkte beschränkt werden, sondern ist für alle patientenrelevanten Endpunkte sinnvoll. Insbesondere das Fehlen der Subgruppenanalysen nach Alter für verschiedene Schadensendpunkte ist in diesem Fall zu kritisieren, da diese gemäß Studienbericht zwar durchgeführt, aber nicht im Dossier berichtet wurden. Auch ist im Dossier nicht eindeutig nachvollziehbar, welche Subgruppen präspezifiziert waren, da die potenziellen Effektmodifikatoren in Abschnitt 4.2.5.5, Modul 4 in „prädefiniert“ und „zusätzlich“ unterschieden werden; dies steht im Widerspruch zu Abschnitt 4.3.1.3.7, Modul 4, wo alle Effektmodifikatoren präspezifiziert zu sein scheinen.

Indirekte Vergleiche: Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es fand keine umfassende methodisch adäquate Definition von Subgruppen, insbesondere im Sinne einer ausgewogenen Endpunktbetrachtung zu Nutzen und Schaden, statt. Dies muss bei der Kommentierung der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) erneut berücksichtigt werden.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-A bis 4-C des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Cabazitaxel war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

Aus der inhaltlichen Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

- Bei der Recherche in den Datenbanken der Cochrane Library wurde der Zeitraum ab 1993 durchsucht, obwohl eine Jahreseinschränkung in der Methodik weder dokumentiert noch begründet worden ist.

- Der Indikationsblock der Recherchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE war nicht adäquat, da ausschließlich Schlagwörter verwendet worden sind. Ohne Freitextsuche kann aber eine Suche in ausreichender Sensitivität nicht gewährleistet werden [17].
- Weiterhin wurde der Studienfilter in MEDLINE aus der Originalpublikation fehlerhaft übertragen. In EMBASE wurde ein falsches Zitat für die Dokumentation des genutzten Filters dargestellt.

Aus der formalen Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich keine weiteren Mängel.

Studienregister

Die laut Dossiervorlage geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der inhaltlichen und formalen Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich Inkonsistenzen zwischen den Angaben zum Datum der Suche in Modul 4, Abschnitt 4.2.3.3 und im Anhang B. Es ist daher unklar, wann die letzte Recherche seitens des pU durchgeführt wurde. Weiterhin fehlte im Anhang B die Dokumentation zu der Suche in ClinicalTrials.gov.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Aufgrund der identifizierten Mängel der Informationsbeschaffung wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools seitens des Instituts eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ClinicalStudyResults.org sowie dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (präzise Bool'sche Suche sowie Related-Articles-Funktion in PubMed auf Basis der relevanten Studie [12]) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Zu weiteren inhaltlichen Mängeln der Studienselktion und Konsequenzen für die Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Der seitens des pU dargestellte Studienpool beinhaltet 1 relevante einzuschließende Studie (TROPIC) für den direkten Vergleich von Cabazitaxel mit Mitoxantron, deren Relevanz für die Fragestellung zur *best supportive care*-Population noch anhand der konkreten Daten zu klären ist (s. Abschnitt 2.7.1 und Abschnitt 2.7.2.4.1). Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 ausgeführt, basiert dieser Studienpool jedoch auf einem inadäquaten Einschlusskriterium zur Vergleichstherapie (im Sinne der *best supportive care*-Population) und war zu überprüfen.

Für die zweite zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel und die damit verbundene Fragestellung zur Docetaxel-Retherapie-Population hat der pU im Dossier keine Suche unternommen, sodass für den Studienpool von vornherein keine Studie zur Docetaxel-Retherapie-Population herangezogen werden konnte.

Weitere Mängel zur Darstellung des Studienpools betreffen Modul 4, Tabelle 4-1 (Studienliste des pU), in die im Abgleich mit Modul 4, Anhang E eine laufende Studie (NCT01308580) im Indikationsgebiet hätte aufgenommen werden müssen. Des Weiteren fordert die Dossievorlage für Tabelle 4-1 die Angabe eines Datums des dort dargestellten Studienstatus. Im betreffenden Textabschnitt benennt der pU lediglich die Recherchedaten für bibliografische Recherche und Studienregisterrecherche, nicht jedoch ein Datum für den Stand der Information von Tabelle 4-1. Dies wäre insbesondere relevant, da der Status dieser Tabelle gemäß Vorgaben nicht mehr als 3 Monate vor dem maßgeblichen Zeitpunkt zur Dossiereinreichung liegen sollte. Nähme man die Daten der dargestellten Recherchen an (18.02.2011 bzw. 15.03.2011), so wäre der Status älter als 3 Monate. Eine konkrete Benennung des Tabellenstands wäre sinnvoll.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund des zu bemängelnden Einschlusskriteriums zur Vergleichstherapie war – neben der Notwendigkeit durch Mängel der Informationsbeschaffung an sich (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1) – eine eigene Recherche bzw. inhaltliche Nachselektion der Informationsbeschaffung (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.1) durch das Institut notwendig, um seitens des pU gegebenenfalls nicht identifizierte Studien zur *best supportive care*-Population zu detektieren. Daraus ergaben sich keine weiteren einzuschließenden Studien mit Cabazitaxel zur *best supportive care*-Population.
- Wie bereits zuvor erwähnt fehlt Evidenz für die Bewertung von Cabazitaxel in der Docetaxel-Retherapie-Population. Dies bestätigt sich auch anhand der Sichtung des Studienpools des pU.

Das Ergebnis der Überprüfung ergab somit keine Abweichung vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool. Die einzige identifizierte Studie mit dem zu bewertenden

Arzneimittel ist die vom pU angeführte TROPIC-Studie, deren Anwendbarkeit für Aussagen zur *best supportive care*-Population nachfolgend zu prüfen ist (s. Abschnitt 2.7.2.4.1).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers.

Im genannten Abschnitt charakterisiert der pU die Studie TROPIC. Diese Studie beinhaltet den direkten Vergleich von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Für die Studie TROPIC ergeben sich 2 Hauptfragen für die Nutzenbewertung:

- Ist die Studienpopulation repräsentativ für die *best supportive care*-Population?
- Ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie BSC) durch die Behandlung im Vergleichsarm gegeben?

Repräsentativität der Studienpopulation

Ein Kritikpunkt an der Population der TROPIC-Studie wird seitens des pU im Dossier adressiert. Gemäß einem Protokollamendment wurde nachträglich ein Ausschlusskriterium definiert, nach dem Patienten, die nicht mindestens 3 Zyklen ($< 225 \text{ mg/m}^2$ kumulative Dosis) Docetaxel erhalten hatten, nicht an der Studie teilnehmen durften. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 59 Patienten eingeschlossen, die weniger als 225 mg/m^2 Docetaxel bekommen hatten. Das Amendment und die nachfolgend während der Zulassung von Cabazitaxel erfolgte Einschränkung hierzu in der Fachinformation ergaben sich aus einer Leitlinie, die während der TROPIC-Studie veröffentlicht wurde. Diese besagt, dass eine Anpassung einer Therapie erst nach 12-wöchiger Behandlung eines mHRPC empfohlen wird, da erst dann ein Ansprechen und damit das Vorliegen einer Docetaxel-Resistenz beurteilt werden kann [18]. Seitens des Instituts wird der Umgang des pU mit den 59 Patienten jedoch als adäquat eingeschätzt, da sie im Sinne einer ITT-Population in die Bewertung eingingen. Anhand der in Folgeabschnitten des Dossiers dargestellten Subgruppenanalysen ist dies eine eher konservative Herangehensweise, da vom pU für die betreffende Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben beschrieben wird. Diese Daten sind aber seitens des Instituts nicht weiter zu betrachten, da diese Subgruppe an sich nunmehr keinen zulassungsgemäßen Gebrauch abbildet.

Es verbleibt die Frage nach der Repräsentativität der Gesamtstudienpopulation für die *best supportive care*-Population. Das beschriebene Ausschlusskriterium (Docetaxel-Vorbehandlung von mindestens 225 mg/m^2) geht nicht notwendigerweise mit einer Docetaxel-Resistenz einher. Neben einer Docetaxel-Unverträglichkeit ist jedoch insbesondere das Auftreten einer

Docetaxel-Resistenz das Kriterium, aufgrund dessen Patienten keine weitere Docetaxel-Therapie erhalten sollten und somit der *best supportive care*-Population zugeordnet werden müssen. Ggf. befinden sich in der Gesamtpopulation der TROPIC-Studie somit Patienten, für die eine Docetaxel-Retherapie geeignet wäre und die damit nicht der *best supportive care*-Population zuzuordnen sind. Das Institut geht trotz dieser Unsicherheit davon aus, dass die Ergebnisse der Studie für die *best supportive care*-Population verwertbar sind, da:

- eine Einteilung der Gesamtpopulation in die beiden Teilpopulationen anhand eines validen Schwellenwertes (definierter Zeitpunkt eines Progresses nach letzter Docetaxel-Gabe) nicht möglich erscheint (siehe Abschnitt 2.7.1) und mit 74 % ein Großteil der eingeschlossenen Patienten einen Progress unter Therapie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Docetaxel-Gabe hatte (ein Zeitfenster, für das eine Docetaxel-Resistenz als wahrscheinlich gelten kann) und
- die Zeit bis zur Progression in der vorliegenden Studie keinen Effektmofikator darstellt (siehe Abschnitt 2.7.1).

Somit kann zumindest anhand dieser Daten der Einfluss potenziell in der TROPIC-Studie befindlicher Patienten, die nicht Docetaxel-resistent waren, auf das Gesamtergebn als vertretbar eingeschätzt werden. Es sei hier erneut darauf hingewiesen, dass die TROPIC-Studie jedoch nicht geeignet ist – im Umkehrschluss –, Aussagen zur Docetaxel-Retherapie-Population zu treffen. Hierzu fehlt der Therapievergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Eignung der Vergleichsintervention

Die Vergleichsbehandlung in der Studie TROPIC ist Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Es ist somit notwendig zu prüfen, inwiefern diese Vergleichsbehandlung mit der seitens des G-BA für die *best supportive care*-Population festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vereinbar ist. Es ergeben sich 2 maßgebliche Kritikpunkte: Zum einen entspricht der randomisierte und damit vorgeschriebene Einsatz von Mitoxantron in der TROPIC-Studie nicht primär der Definition von *best supportive care*, die als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität verstanden wird. Des Weiteren besteht laut Fachinformation von Mitoxantron eine Zulassung nur für Patienten mit fortgeschrittenem und hormonresistentem Prostatakarzinom, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist [4]. Dies war allerdings kein Einschlusskriterium für die Teilnahme an der TROPIC-Studie, sodass unklar bleibt, bei wie vielen Patienten Mitoxantron zulassungskonform angewendet wurde. Es gibt empirische Daten für den Einsatz von Mitoxantron beim mHRPC, die eine signifikante Schmerzverbesserung und Verbesserung der Lebensqualität zeigen, ohne dass es dabei zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens kommt [13-15]. Das Institut stuft den Einsatz von Mitoxantron deshalb als Komponente der *best supportive care* ein. Es verbleibt die Frage,

inwiefern die TROPIC-Studie – über Mitoxantron hinaus – *best supportive care* beinhaltet. Gemäß Modul 4, Tabelle 4-6 und weiteren Unterlagen war der patientenindividuell optimierte Einsatz einer Begleitbehandlung in beiden Behandlungsarmen möglich (z. B. Analgetika, Bisphosphonate, vgl. Tabelle 4 im vorliegenden Bericht). Diese kann als *best supportive care* verstanden werden, was die Eignung der Studie für die Beurteilung der *best supportive care*-Population unterstützt. Diese Ausführungen gelten analog für den Cabazitaxel-Behandlungsarm, sodass auch hier von einer begleitenden BSC-Therapie auszugehen ist.

Zusätzlich zu den beiden betrachteten und adressierten Hauptfragen an die Studie finden sich im Dossier des pU folgende Mängel in der Darstellung der Studiencharakteristika: Im Abgleich von Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 mit Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1 ergeben sich Inkonsistenzen zwischen den zur Darstellung definierten und den im betreffenden Ergebnisteil wirklich dargestellten Patientencharakteristika. Beispielsweise fehlen im Methodikteil genannte Charakteristika wie die Angabe zur Anzahl vorangegangener Chemotherapien in der Studienpopulation.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Gesamtpopulation der TROPIC-Studie wird für Aussagen zur *best supportive care*-Population herangezogen, liefert jedoch keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung in der Docetaxel-Retherapie-Population.
- Die Interpretation der Basistherapie der Studie als BSC in beiden Studienarmen führt innerhalb der Nutzenbewertung zu folgender Nomenklatur:
 - Auf Studienebene: Cabazitaxel / Prednison / BSC und Mitoxantron / Prednison / BSC.
- Für die Nutzenbewertung wurden die teils fehlenden Daten zur Charakterisierung der Intervention bzw. Studienpopulation aus Modul 5 des Dossiers extrahiert (siehe Abschnitt 2.3.2).

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.2, für die einzelnen Endpunkte in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.6 sowie in Anhang 4-F und 4-G des Dossiers.

Die in Modul 4, Anhang 4-F beschriebene Methodik der eingeschlossenen Studien ist im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Das Diagramm zur Darstellung des Patientenflusses ist unlesbar.

Die in Modul 4, Abschnitt 4-G und 4.3.1.2.2 im Dossier enthaltene Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle betrachteten Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung kann nicht in jedem Fall gefolgt werden.

Modul 4 des Dossiers des pU und weiteren Informationen im Studienbericht zur Studie TROPIC ist zu entnehmen, dass die Patienten nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Krebstherapie aufnehmen konnten. Diese Patienten wurden weiterbeobachtet und in die Analyse des Gesamtüberlebens eingeschlossen. Auch aufgrund des offenen Studiendesigns wird dieser Sachverhalt seitens des Instituts als ein potenzieller Verzerrungsaspekt für diesen Endpunkt interpretiert.

Eine Zusammenstellung der konkreten Daten zu Krebstherapien, die im Anschluss an die Studienmedikation gegeben wurden, ist Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Krebstherapien, die im Anschluss an die Studienmedikation gegeben wurden. Anzahl (%) der Patienten bei Vorkommen von $\geq 3\%$ in einer der Behandlungsgruppen – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Medikation	Cabazitaxel / Prednison / BSC N = 377 Anzahl der Patienten (%)	Mitoxantron / Prednison / BSC N = 378 Anzahl der Patienten (%)
Mitoxantron	94 (24,9)	36 (9,5)
Therapeutische Radionukleide	44 (11,6)	54 (14,3)
Prednison	41 (10,8)	37 (9,8)
Docetaxel	37 (9,8)	63 (16,7)
Etoposid	27 (7,1)	29 (7,7)
Estramustin	26 (6,9)	27 (7,2)
Zoledronsäure	26 (6,9)	30 (8,0)
Ketoconazol	24 (6,3)	20 (5,3)
Cyclophosphamid	22 (5,8)	33 (8,8)
Mitoxantronhydrochlorid	21 (5,6)	7 (1,9)
Paclitaxel	19 (5,0)	27 (7,2)
Diethylstilbestrol	16 (4,2)	15 (4,0)
Prednisolon	15 (4,0)	13 (3,4)
Antineoplastische Agenzien	14 (3,7)	14 (3,7)
Carboplatin	12 (3,2)	32 (8,5)
Vinorelbintartrat	10 (2,6)	19 (5,0)
Vinorelbin	2 (0,5)	16 (4,2)
BSC: <i>best supportive care</i>		

In beiden Therapiearmen kamen nach Beendigung der Studienmedikation zahlreiche weitere Krebstherapien zum Einsatz. Vermutlich auch aufgrund des offenen Studiendesigns ergaben sich Unterschiede in der Verteilung der Therapien. So kam im Cabazitaxel-Arm deutlich häufiger Mitoxantron zum Einsatz, während im Mitoxantron-Arm Krebstherapien wie Docetaxel, Cyclophosphamid und Carboplatin häufiger vertreten waren. Diese Unterschiede bestätigen die potenzielle Verzerrung des Ergebnisses zum Gesamtüberleben durch weitere

Krebstherapien. Die Verteilung der eingesetzten zusätzlichen Krebstherapien lässt aber eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheinen. Aus diesem Grund wurde die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für das Gesamtüberleben nicht wegen des hohen Verzerrungspotenzials von Hinweis auf Anhaltspunkt herabgestuft.

Der beschriebene Verzerrungsaspekt musste nur für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt werden. Weitere für die vorliegende Bewertung herangezogene Endpunkte wurden mit kürzerer Nachbeobachtungsdauer bzw. bis zum Beginn einer anderen Krebstherapie ausgewertet.

Darüber hinaus ergaben sich weitere Kritikpunkte an den Einschätzungen des pU zum Verzerrungspotenzial:

Der Endpunkt Sicherheit wurde weiter unterteilt und operationalisiert. Eine solche Operationalisierung müsste sich auch in jeweils eigenen Bewertungen des Verzerrungspotenzials pro operationalisiertem Endpunkt wiederfinden.

Zum Endpunkt Veränderung des PPI-Scores (Schmerz) wurden zwar im Dossier Daten dargestellt, es war aber keine separate Operationalisierung und Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt gegeben.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund des o.g. Verzerrungsaspekts als hoch bewertet. Dies führte jedoch nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt, da eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel seitens des Instituts nicht angenommen wurde.
- Die separate Bewertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen Schadensendpunkte: UEs alle Grade, UEs der CTCAE \geq Grad 3, schwerwiegende UEs und Abbruch wegen UEs wurde nachträglich durch das Institut durchgeführt.
- Für den seitens des Instituts für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkt Veränderung des PPI-Scores (Schmerz) wurde das Verzerrungspotenzial ebenfalls seitens des Instituts nachträglich bewertet.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

Aus den vorherigen Bewertungsabschnitten 2.7.1, 2.7.2.1, 2.7.2.2 und 2.7.2.3 ergeben sich folgende Anforderungen an die Bewertung der im Dossier dargestellten Ergebnisse:

- Prüfung der Patientenrelevanz, Validität und geeigneten Operationalisierung einiger Endpunkte aufgrund der Unklarheiten im Methodikteil.

- Beschränkung der Aussagen auf die *best supportive care*-Population.
- Berücksichtigung der nicht umfassenden methodischen Definition von Subgruppen, insbesondere im Sinne einer ausgewogenen Endpunktbetrachtung zu Nutzen und Schaden.

Schlussfolgerungen zu diesen Aspekten werden im Rahmen der Konsequenzen für die Nutzenbewertung am Ende des Abschnitts dargestellt.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben, konnte die Validität bzw. Relevanz der im Dossier dargestellten Endpunkte aus dem Methodenteil von Modul 4 nicht abschließend bewertet werden.

Im Folgenden werden alle im Dossier dargestellten Endpunkte gelistet. Im Sinne einer Prüfung zum adäquaten Einschluss in diese Nutzenbewertung erfolgen eine Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der durch den pU eingeschlossenen Endpunkte sowie eine Prüfung der Vollständigkeit beim Einschluss von Endpunkten zur umfassenden Bewertung der relevanten Nutzen- und Schadenaspekte.

Die Ergebnisse dieser Überprüfung werden nachfolgend präsentiert. Zunächst wird beschrieben, ob der jeweilige vom pU genannte Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder begründet, warum er nicht eingeschlossen wurde:

- Gesamtüberleben: eingeschlossen.
- Progressionsfreie Überlebenszeit: nicht eingeschlossen. Surrogatendpunkt ohne nähere Angaben zur Validierung (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).
- Tumor-Progression: nicht eingeschlossen. Surrogatendpunkt ohne nähere Angaben zur Validierung (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).
- Tumor-Ansprechrates: nicht eingeschlossen. Surrogatendpunkt ohne nähere Angaben zur Validierung (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).
- PSA-Progression: nicht eingeschlossen. Surrogatendpunkt ohne nähere Angaben zur Validierung (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).
- PSA-Ansprechrates: nicht eingeschlossen. Surrogatendpunkt ohne nähere Angaben zur Validierung (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).
- Veränderung des PPI-Scores (Schmerz): eingeschlossen. Der zur Nutzenbewertung herangezogene Endpunkt Veränderung des PPI-Scores wird im Dossier nur unvollständig berichtet und es wird keine separate Operationalisierung angegeben. Die fehlenden Daten wurden aus dem Studienbericht extrahiert (z. B. Definition der Verbesserung / keine Veränderung / Verschlechterung) bzw. um eigene Berechnungen ergänzt (z. B. Effektmaß mit dazugehörigem Konfidenzintervall zur Ableitung eines Zusatznutzens).

- Schmerz-Progression: nicht eingeschlossen. Das Symptom Schmerz wird bereits durch eine andere Operationalisierung abgebildet. Zudem ist die Validierung einer der zur Operationalisierung dieses Endpunkts herangezogenen Skalen (*analgesic score*) unklar.
- Schmerz-Ansprechen: nicht eingeschlossen. Dieser Endpunkt bildet eine Schmerzminderung in einer Subgruppe (Patienten mit definiertem Schmerz-Schwellenwert zu Studienbeginn) ab. Eine ausschließliche Betrachtung der Schmerzminderung erscheint nicht sinnvoll, da diese nur einseitige Verläufe berücksichtigt. Eine Zunahme des Schmerzes wird nicht berücksichtigt, diese ist aber in Anbetracht des natürlichen Verlaufs der Indikation sogar eher wahrscheinlich. Zudem ist die Validierung einer der zur Operationalisierung dieses Endpunkts herangezogenen Skalen (*analgesic score*) unklar. Der pU begründet die Beschränkung der Analyse auf die Subgruppe sowie den Trennwert für die Definition der Subgruppe nicht. Insgesamt wird die Betrachtung der Schmerzsymptomatik anhand des bereits eingeschlossenen Endpunkts Veränderung des PPI-Scores (Schmerz), welcher sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der Symptomatik abbildet, als adäquat berücksichtigt angesehen.
- Durchschnittliche AUC des PPI-Scores und des *analgesic scores*: nicht eingeschlossen. Das Symptom Schmerz wird bereits durch eine andere Operationalisierung abgebildet.
- Unerwünschte Ereignisse: eingeschlossen.
- Unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad ≥ 3 : eingeschlossen.
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: eingeschlossen.
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten: eingeschlossen.
- Tod (Behandlungs- und Nachbehandlungsphase): nicht eingeschlossen, da sich dieser bereits im Endpunkt Gesamtüberleben niederschlägt.
- Patienten mit zum Tod führenden unerwünschten Ereignissen (inklusive Untergruppen): nicht eingeschlossen, da sich dieser bereits im Endpunkt unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad ≥ 3 , abbildet.
- Unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen mit mehr als 10 Prozentpunkten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Modul 4, Tabelle 4-27) und die unerwünschten Ereignisse, die unter Behandlung in ≥ 5 % der Patienten auftraten (Modul 4, Tabelle 4-28): Es wurde vom pU nicht begründet, weshalb die gelisteten UEs gesondert dargestellt wurden und wie sie zusätzlich zur Nutzenbewertung beitragen. Es wurden auch keine Effektmaße berechnet oder konkrete Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet. Insgesamt werden diese Einzelereignisse anhand des bereits eingeschlossenen Endpunkts Anteil der Patienten mit UEs der CTCAE, Grad ≥ 3 (schwere UEs), als adäquat berücksichtigt angesehen. Anhand dieses übergeordneten Endpunkts ist eine Einschätzung der Beeinträchtigung durch schwere und spezielle UEs möglich. Das Institut hat zudem die UEs zum Endpunkt „Anzahl (%) Patienten mit UEs der CTCAE, alle Grade und Grad ≥ 3 , die mit einer relativen Häufigkeit ≥ 3 % in mindestens einer Behandlungsgruppe

bei Grad ≥ 3 auftraten“, dargestellt (siehe Tabelle 11), um Informationen darüber bereitzustellen, welche einzelnen UEs dieser Endpunkt maßgeblich beinhaltet.

Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass in der TROPIC-Studie keine Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben wurden. Angesichts des Stellenwerts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der untersuchten Indikation stellt das einen klaren Mangel dar.

Zusammenfassend ergibt sich, dass für den direkten Vergleich zwischen Cabazitaxel / Prednison / BSC und Mitoxantron / Prednison / BSC im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Daten zu 6 Endpunkten für die *best supportive care*-Population herangezogen werden können. Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen.

Kommentar zu den Ergebnissen

Es ergibt sich folgender Kritikpunkt zur Ergebnisdarstellung im Dossier, welcher Inkonsistenzen zum Methodenteil (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) betrifft:

Im Abgleich mit dem Methodenteil des Dossiers werden im Ergebnisteil des Dossiers weitere Endpunkte dargestellt (z. B. progressionsfreies Überleben, Tumorprogression, Sicherheit), jedoch ohne Angabe einer Rationale.

Darüber hinaus ergeben sich folgende Kritikpunkte zur Ergebnisdarstellung bestimmter Endpunkte:

Zur Beschreibung des Gruppenunterschieds im Gesamtüberleben zwischen Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC wird zusätzlich zum Cox-Modell bzw. der Kaplan-Meier-Schätzung auch das Weibull-Modell herangezogen. Das Weibull-Modell stellt ein parametrisches statistisches Überlebenszeitmodell dar, wohingegen es sich beim Cox-Modell um ein semiparametrisches Modell handelt. Die Auswertungen zum Weibull-Modell erfolgten post hoc und basieren auf einer Extrapolation der Daten über den beobachteten Zeitraum hinaus, wobei die resultierende Schätzung aus Sicht des Instituts mit entsprechender Unsicherheit behaftet ist. Insgesamt scheint die mediane Überlebenszeit die verlässlichere Schätzung zu sein.

Die Operationalisierung des vom pU definierten Endpunkts Sicherheit im Dossier deckt sich nicht mit den dargestellten Ergebnissen, die weit über die benannten Operationalisierungen hinausgehen (Darstellung von Einzelereignissen etc.). Zudem fehlen bei der Ergebnisdarstellung Angaben zu Effektschätzern und Konfidenzintervallen (z. B. als relatives Risiko) für alle Sicherheitsendpunkte.

Kommentar zu der Darstellung der Gesamtüberlebenszeit (Kaplan-Meier-Kurven)

Abbildung 1 zeigt die Überlebenszeitkurven für die beiden Behandlungsarme. Die Überlebenszeitkurven gehen bis zum Ende der Beobachtungszeit auseinander, sodass der Effekt auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens über den Studienzeitraum stabil zu sein

scheint. Wegen der sehr geringen Zahl von Patienten unter Risiko am Ende des Beobachtungszeitraums und der daraus resultierenden Unsicherheit der Schätzungen ist der letzte Abschnitt der Kurve entsprechend vorsichtig zu interpretieren.

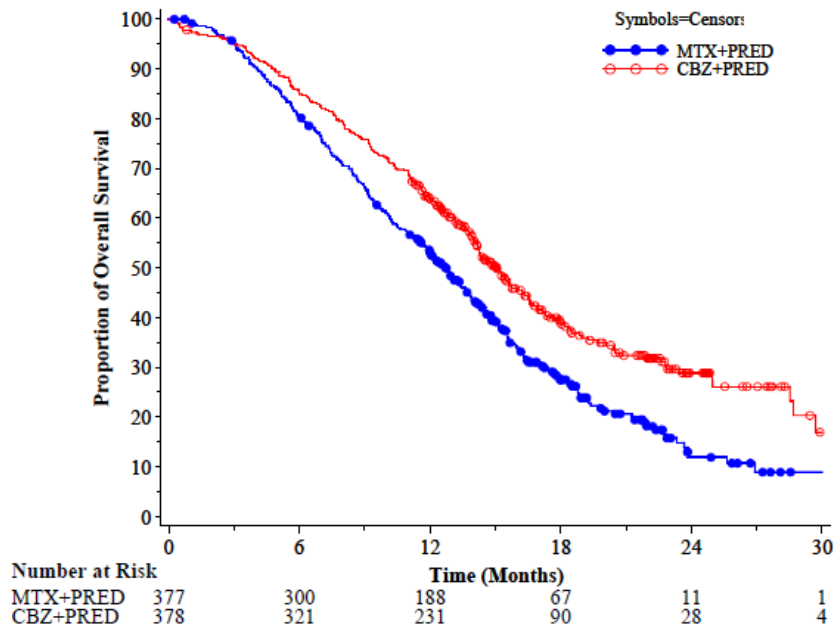


Abbildung 1 Überlebenszeitkurven (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Kommentar zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren

Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.2 dargestellt ist zu kritisieren, dass Subgruppenergebnisse nur für den primären Endpunkt Gesamtüberleben präsentiert werden. Beruhend auf den im Dossier präsentierten Interaktionstests ergeben sich Hinweise ($p < 0,2$) auf eine Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben für einige Merkmale (Alter, Schmerz zu Studienbeginn, PSA-Anstieg zu Studienbeginn). Die Subgruppen Schmerz zu Studienbeginn und PSA-Anstieg zu Studienbeginn wurden nicht weiter betrachtet, da diese den Schweregrad abbilden und sich hier hinsichtlich einer potenziellen Interaktion ein uneinheitliches Bild im Vergleich mit anderen Subgruppen (z. B. messbare Erkrankung) abzeichnet, die ebenfalls den Schweregrad abbilden. Die Subgruppe Alter ($< / \geq 65$) wurde allerdings seitens des Instituts genauer untersucht (siehe Konsequenzen weiter unten). Der vorliegende Hinweis auf eine Interaktion bzgl. dieses Merkmals wurde seitens des pU nicht näher betrachtet und es wurden im Dossier auch keine Subgruppendaten zu unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen der CTCAE, Grad ≥ 3 , präsentiert, obwohl entsprechende Auswertungen für den Studienbericht angefertigt wurden.

Seitens des pU werden im Dossier weitere Subgruppenanalysen präsentiert: Zur Ableitung einer Aussage zu der *best supportive care*-Population definiert der pU im Dossier post hoc die

Subgruppe der „sicher Docetaxel-refraktären Patienten“, welche Patienten beinhaltet, die einen Progress innerhalb von 20 Tagen nach der letzten Docetaxel-Gabe hatten. Für diese Population kommt eine Retherapie mit Docetaxel höchstwahrscheinlich nicht mehr infrage und sie ist gemäß den Überlegungen des pU sicher der *best supportive care*-Population zuzuordnen. Der Argumentation, dass eine Docetaxel-Refraktärität umso wahrscheinlicher ist, je kürzer der Zeitraum zwischen Docetaxel-Gabe und Progress ist, kann zwar gefolgt werden (siehe Abschnitt 2.7.1), es sprechen jedoch aus Sicht des Instituts mehrere Gründe gegen das Heranziehen dieser post hoc definierten Subgruppe:

- Es handelt sich um eine post hoc definierte Subgruppe und es gibt keine wissenschaftliche Evidenz für die Festlegung des sehr konservativ gewählten 20-Tage-Fensters, sodass nicht sicher davon ausgegangen werden kann, dass in dieser Subgruppe alle Patienten enthalten sind, die Docetaxel-resistent sind.
- Die Auswertung beruht nicht auf der ITT-Population, sondern es wurden Patienten ausgeschlossen, die weniger als 225 mg/m² Docetaxel bekommen hatten.
- Für diese Subgruppe werden keine Schadensendpunkte präsentiert, die allerdings für eine ausgewogene Ableitung eines Zusatznutzens für das zu bewertende Arzneimittel relevant sind.
- Wie in Abschnitt 2.7.1 beschrieben, sprechen die in der TROPIC-Studie präsentierten Subgruppen-Analysen (Anwendung prädefinierter Schwellenwerte zur Definition einer Docetaxel-Resistenz) dafür, dass der Progressionszeitpunkt kein Effektmodifikator für das Gesamtüberleben ist. Somit kann der Einfluss potenziell Docetaxel-resistenter Patienten auf das Gesamtergebnis als vertretbar eingeschätzt werden.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte: Dieser Bewertungsschritt erbrachte insbesondere die Auswahl der Endpunkte, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Diese sind:
 - Gesamtüberleben
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (keine Daten verfügbar)
 - Veränderung des PPI-Scores (Schmerz)
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad ≥ 3
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten

- Berechnung von Effektschätzern und den dazugehörigen Konfidenzintervallen für die Schadensendpunkte, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden
- Die Ergebnisse des vom pU präsentierten Weibull-Modells zum Vergleich der mittleren Überlebenszeit wurden als unsicher und ohne zusätzliche Relevanz eingeschätzt und nicht betrachtet
- Extraktion von Daten zum Endpunkt Veränderung des PPI-Scores (Schmerz) aus dem Studienbericht und Berechnung eines geeigneten Effektschätzers mit zugehörigem Konfidenzintervall
- Extraktion von Daten zur Darstellung der „Anzahl (%) Patienten mit UEs der CTCAE, Grade 1–5 und Grad ≥ 3 , die mit einer relativen Häufigkeit ≥ 3 % in mindestens einer Behandlungsgruppe bei UEs der CTCAE, Grad ≥ 3 , auftraten“
- Untersuchung des Einflusses des Subgruppenmerkmals Alter anhand weiterer in der Studie erhobener, aber nicht im Dossier präsentierter Daten für verschiedene Schadensendpunkte (alle UEs, UEs der CTCAE, Grad ≥ 3). Aussagen zum Zusatznutzen wurden auf vorhandener Datenbasis getrennt getroffen.
- Die vom pU post hoc spezifizierte Subgruppe „sicher Docetaxel-refraktäre Patienten“ wird nicht herangezogen. Die Gesamtpopulation der TROPIC-Studie wird für Aussagen zur *best supportive care*-Population verwendet, wie in Abschnitt 2.7.2.4.1 erläutert.

2.7.2.5 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche präsentiert.

2.7.2.6 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

2.7.2.7 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

2.7.2.8 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [19].

Der pU nimmt für die TROPIC-Studie keine Einstufung in eine Evidenzstufe nach den Vorgaben in § 5 (6) AM-NutzenV [1] vor, sondern beschreibt lediglich die Güte der Studie und leitet daraus ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene ab.

Zudem nimmt der pU keine konkrete Einschätzung der Ergebnissicherheit vor; er leitet zwar einen Zusatznutzen ab, definiert dazu aber keine Kategorie für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt).

Zur Bewertung des Zusatznutzens für die *best supportive care*-Population liegt eine Studie vor. Diese Studie erfüllt aus Sicht des Instituts nicht die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden (vergleiche hierzu auch insbesondere Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [19]). Ein spezifischer Grund, warum aus der TROPIC-Studie kein Beleg abgeleitet werden kann, ergibt sich zudem durch die in Abschnitt 2.7.2.4.1 beschriebene Unsicherheit, dass sich in der Gesamtpopulation der TROPIC-Studie Patienten befinden, die eigentlich der Docetaxel-Retherapie-Population zuzuordnen wären.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die *best supportive care*-Population wird die TROPIC-Studie herangezogen. Auf der Basis einer einzelnen Studie ist die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen möglich. Eine Einschränkung dieser Aussagekraft der Nachweise ist jedoch bei Unsicherheiten auf Endpunktniveau ggf. gerechtfertigt.
- Für die Docetaxel-Retherapie-Population ist keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise möglich, da keine Nachweise hierzu vorgelegt wurden.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit mHRPC, ohne dabei Aussagen zur Ergebnissicherheit zu machen (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Der pU verweist darauf, dass insbesondere die Patienten einen Vorteil erfahren, die ohne Zweifel Docetaxel-refraktär sind, da für sie keine weitere lebensverlängernde Therapie mehr zur Verfügung steht (Modul 4, S. 105). Zu diesem Zweck definierte er eine Subgruppe, die laut seinen Angaben nur Docetaxel-resistente Patienten enthält (Progress innerhalb von 20 Tagen nach der letzten Docetaxel-Gabe), und beansprucht in Modul 4, Abschnitt 4.4.3, Tabelle 4-51 des Dossiers einen Zusatznutzen auch ausschließlich für diese Patienten. Diese Einschränkung der Patientengruppe durch den pU findet sich allerdings nicht durchgängig im Dossier und ist somit inkonsistent; sie führt bspw. nicht zu einer Reduzierung der Anzahl der Patienten mit

therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Tabelle 3-8 (Modul 3, S. 53) gegenüber der Zielpopulation „Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema“ (zur Einschätzung dieser Subgruppe durch das Institut siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruft sich der pU hauptsächlich auf die signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation zugunsten von Cabazitaxel; er führt allerdings auch weitere, sekundäre Endpunkte zur Untermauerung an (z. B. progressionsfreies Überleben, Tumor-Progression, PSA-Ansprechrage).

Des Weiteren präsentiert der pU erstmalig und nur in diesem Abschnitt Ergebnisse einer Interimsanalyse des „Compassionate-Use-Programms“ mit Cabazitaxel und zieht u. a. Schlussfolgerungen zum Toxizitätsprofil der Substanz.

Aus den vorangegangenen Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich 2.7.1, 2.7.2.1 und 2.7.2.4.3) ergeben sich maßgebliche Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung zum Zusatznutzen seitens des Instituts, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden:

- *Best supportive care*-Population; zweckmäßige Vergleichstherapie: Mitoxantron / Prednison / BSC. Die innerhalb der Nutzenbewertung heranziehbaren Daten betreffen 6 Endpunkte. Abschnitt 2.5.1 präsentiert die Beleglage hierzu.
- Docetaxel-Retherapie-Population; zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Es liegen keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten für diese Population vor.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabazitaxel ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen herangezogen.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde keine solche Begründung angegeben.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Der Einschätzung des pU, die Endpunkte progressionsfreies Überleben und PSA-Ansprechen als Surrogatparameter zu betrachten, wird gefolgt. Darüber hinaus stuft das Institut die Endpunkte PSA-Progression, Tumor-Ansprechrates und Tumor-Progression als Surrogatparameter ein. Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, sind in der Regel eine adäquate Begründung zur Validität und eine entsprechende Validierung erforderlich. Vom pU wurden keine adäquate Begründung und keine relevanten Daten zur Validierung vorgelegt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der fehlenden Begründung / Validierung werden die genannten Surrogatendpunkte nicht zur Bewertung herangezogen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.6 des Dossiers.

3.1.1 Allgemeine Bemerkung

Der pU folgt in seiner Darstellung nicht der vom G-BA vorgeschlagenen Einteilung der Zielpopulation in 2 Populationen (*best supportive care*-Population und Docetaxel-Retherapie-Population) mit der dafür jeweils geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU setzt auf Basis seiner Interpretation der Zulassungsindikation (Modul 3, S. 11) und auf Basis der für die Bewertung im Modul 4 entscheidenden Studie nur Mitoxantron im Sinne einer palliativen Therapie als Vergleichstherapie an. Auf dieser Basis fehlen im Dossier Angaben zur Patientenpopulation, die mit Docetaxel erneut behandelt werden kann, sowie zu allen dadurch entstehenden Kosten. Der pU macht darüber hinaus keine Aussagen über potenziell relevante Subgruppen, die sich bei Betrachtung der Ergebnisse ableiten lassen.

Dieser grundsätzliche Mangel wird im Weiteren nicht mehr explizit erläutert. Allein bei der Berechnung der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wird nochmals auf die Bedeutung der Einteilung in mehrere Patientengruppen eingegangen.

3.1.2 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung wird nachvollziehbar beschrieben. Die Zielpopulation wird wie in der Fachinformation umrissen [3]; der Verweis auf die Kombination mit Prednison oder Prednisolon wird dabei aber nicht dezidiert gemacht.

3.1.3 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet einen therapeutischen Bedarf damit, dass es insgesamt keine explizit zugelassene Therapie für das metastasierte, hormonrefraktäre Prostatakarzinom in Deutschland gibt. Weiterhin wurden bisher nur palliative Effekte nachgewiesen; das Gesamtüberleben konnte durch die anderen Therapieregime nicht beeinflusst werden. Der Einschätzung, dass hier ein therapeutischer Bedarf besteht, schließt sich das Institut an. Allerdings bezieht der pU das zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung bereits zugelassene Präparat Abirateronacetat nicht in seine Überlegungen ein.

3.1.4 Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenz der Erkrankung (mHRPC) wird nicht angegeben.

Der pU zieht zunächst zu den allgemeinen Daten des Prostatakarzinoms die Daten des Robert Koch-Instituts bzw. der Gemeinschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) 2010 heran [20].

Aus einer vom pU an IMS Health in Auftrag gegebenen Studie lässt sich die Datenlage wie folgt zusammenfassen: „Das Ergebnis der persönlichen Kontaktaufnahme zeigte, dass es bezüglich der Epidemiologie zum mHRPC in keinem epidemiologischen Krebsregister möglich ist, entsprechend der Therapielinie die Anzahl der infrage kommenden Patienten darzustellen“ [21].

Auf Grundlage einer weiteren im Namen des pU durchgeführten Arbeit wird in einem Modell (Modul 3, Abschnitt 3.2, S. 49-52) berechnet, wie viele Personen in Deutschland für die Behandlung mit Cabazitaxel pro Jahr infrage kommen. In dem vorgeschlagenen Modell bleibt aber an einigen Stellen unklar, wie genau die Daten zusammengeführt worden sind. Exemplarisch seien folgende Probleme in der Modellrechnung erwähnt:

In Schritt b wird darauf hingewiesen, dass US-amerikanische Studien neben Heidenreich 2010 [22] eingeschlossen werden. Wie wurde gewichtet? Wurden Mittelwerte gebildet? Dies geht auch aus Coste 2010 [23] und Coste 2011 [24] nicht hervor.

Nicht nachvollziehbar ist die Berechnung im Modell, die von einer jährlichen neu mit metastatiertem Prostatakarzinom diagnostizierten Patientenanzahl von 9167 auf 4399 Patienten mit Progression nach Hormontherapie schließt (Modul 3, S. 49, Schritt e im Modell). Dies entspricht etwa 48 % der Population mit metastasiertem Prostatakarzinom bei Entdeckung. Diese Zahl ist aber so nicht aus den Angaben auf S. 51 f. ablesbar. Es bleibt unklar, warum der pU die Frist von 3 Jahren ansetzt. Im Anschluss an ein Scheitern einer Hormontherapie kann eine Chemotherapie sofort eingesetzt werden. Das gleiche Problem gilt auch für den Schritt g (S. 49 Modul 3). Der pU berücksichtigt nur die Patienten, die nach einem Jahr überleben. In der Praxis verordnet ein Arzt eine Zweitlinientherapie bereits, bevor ein Jahr um ist. Diese 2 Annahmen führen aus Sicht des Instituts zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Nach der angegebenen Quelle (Maritz 2011) [25] erhalten 56 % der Patienten mit mHRPC vom Urologen eine Erstlinienchemotherapie und 75 % vom Onkologen (Modul 3, S. 49, Schritt f im Modell). Auch wenn angenommen wird, dass diese Studie repräsentativ ist, ergibt sich ein weiteres Problem. Die Daten für die Patienten mit mHRPC in dieser Studie werden auf Basis eines Prävalenzansatzes berechnet; im Gegensatz dazu sind die 13 500 mHRPC-Patienten im Modell neu erkrankt, was einer Inzidenz entspricht. Der pU verwechselt aus diesem Grund die Prävalenz mit der Inzidenz, was eine weitere Unterschätzung der Zielpopulation darstellt.

Die Anzahl der Patienten mit Docetaxel als Erstlinientherapie wird auf eine Befragung von Ärzten und Ärztinnen der Urologie und Onkologie im stationären und niedergelassenen

Bereich gestützt. Die Auswahl und Repräsentativität der Befragten bleibt dabei unklar (s. Maritz 2010 und 2011 [25,26]).

Abschließend kommt der pU auf 3735 Patienten, die im Jahr 2011 für eine Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel infrage kämen. Er räumt ein, dass davon noch Personen aus anderen Gründen wegfallen können, z. B. Allgemeinzustand, persönliche Entscheidung.

Aufgrund der Fehler im Modell stellt die Angabe der 3388 Patienten eine deutliche Unterschätzung dar. Eine reale Schätzung, die sich auf Grundlage der von uns diskutierten Mängel ergeben würde, könnte zu einer bis zu dreifach so hohen Patientenzahl führen.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Die Angabe der Entwicklung der Prävalenz fehlt.

Die Inzidenz und ihre Entwicklung werden angegeben. Der pU schließt von wenigen ihm zur Verfügung stehenden Daten (tatsächliche rohe Neuerkrankungsrate aus den Jahren 2000 bis 2002 sowie eine prognostizierte rohe Neuerkrankungsrate für 2010) auf eine jährliche Zuwachsrate von 1,75 %. Somit ist zu fragen, wie valide diese Zuwachsrate ist. Das Institut kann dem pU daher nicht folgen.

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass 9,3 % der Bevölkerung PKV-versichert sind, und kommt auf einen GKV-Anteil von 90,7 %. Hier folgt das Institut dem pU. Damit ergeben sich 3388 GKV-Versicherte, die jährlich für eine Therapie mit Cabazitaxel in Frage kommen. Auch hier sieht das Institut eine Unterschätzung.

3.1.5 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In das Modell werden zur Ermittlung der Zielpopulation nur die Patienten eingeschlossen, die mit Docetaxel vorbehandelt waren. Es wird nicht danach differenziert, wie viele davon mit Docetaxel weiterhin behandelt werden können und wie viele diese Option nicht mehr haben. Aber der pU gibt an, die Zielpopulation sei identisch mit der Patientengruppe, für die er einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht. Der pU argumentiert, dass jeder Patient, der mit der Erstlinientherapie Docetaxel behandelt wird, zeitlich verzögert potenzieller Kandidat für Cabazitaxel ist. Dieses Argument ist nicht nachzuvollziehen. Erstens ist dieses Argument in der angegebenen Quelle (Heidenreich 2010, S. 579 [22]) nicht wiederzufinden. Zweitens geht aus der Fach- und Gebrauchsinformation nicht hervor, dass Cabazitaxel erst beim Scheitern von Docetaxel verabreicht werden kann, sondern bei einer Vorbehandlung mit Docetaxel [3].

Der pU geht davon aus, dass für die gesamte von ihm ermittelte GKV-Patientenpopulation von 3388 Personen pro Jahr ein erheblicher Zusatznutzen besteht. Dem kann das Institut nicht folgen (s. Abschnitt 2.5.1.2). Auch die Einteilung nach Patientengruppen sieht das Institut anders, dazu s. Abschnitt 5.2, Tabelle 18.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.7 des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Anhand der Zulassungsstudie TROPIC geht der pU davon aus, dass Cabazitaxel im Median 6 Zyklen, Mitoxantron im Median 4 Zyklen verabreicht wird. Dies ist plausibel und nachvollziehbar. Es ist jedoch zu bedenken, dass viele Therapieabbrüche studienbedingt erfolgten und somit nicht zwangsläufig den Versorgungsalltag und die tatsächliche Behandlungsdauer abbilden.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben vom pU sind korrekt. Der pU differenziert die Annahme ohne und mit Verwurf des Restmedikaments. Beide Berechnungen sind nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten

Die Angaben vom pU sind korrekt. Es wird implizit der Verwurf des Restmedikaments angenommen. Dies ist nachvollziehbar, da Cabazitaxel eine sehr kurze Haltbarkeit (24 Stunden nach der initialen Verdünnung gemäß Fach- und Gebrauchsinformation) hat [3] und lediglich für ein Anwendungsgebiet gegeben werden kann. Mitoxantron hat dagegen mehrere Anwendungsgebiete und darf bei aseptischer Entnahme maximal 7 Tage aufbewahrt werden. Der pU unterscheidet zwischen Kosten gemäß Hilfstaxe und gemäß Lauer-Taxe. Die Darstellung nach Hilfstaxe wird nicht bewertet. Die Darstellung nach Lauer-Taxe ist aus Sicht des Instituts korrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Einige der krankheitsbezogenen Kosten werden nicht angegeben. So werden keine Laborkosten betrachtet. Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation von Cabazitaxel muss bspw. ein großes Blutbild regelmäßig wiederholt werden [3]. Darüber hinaus müssen Kreatinin und die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Bei Mitoxantron müssen das Blutbild und die Leberwerte gemäß Fach- und Gebrauchsinformation regelmäßig kontrolliert werden [4].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Zwar hat der pU einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht berücksichtigt, dennoch weichen die Jahrestherapiekosten nur unwesentlich von denen ab, die sich ohne oben genannte Mängel ergäben. Dies liegt daran, dass der pU an manchen Stellen Leistungen herangezogen hat, die nicht fach- und gebrauchsinformationsgetrieben sind (z. B. Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und / oder toxizitätsadaptierte antiproliferative

Behandlung, siehe Modul 3, S. 80). Aus Sicht des Instituts weichen die im Dossier angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Cabazitaxel und für Mitoxantron unter 1 % bzw. ca. 3 % von denen nach oben ab, die der pU ausgewiesen hat.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU hat hierzu keine Aussage getroffen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aus Sicht des Instituts ist die Gesamtzahl der Patienten in der GKV deutlich unterschätzt. Weiterhin sind die Gesamtkosten pro Patient zwar richtig, wobei zum Teil Kostenpositionen einbezogen werden, die nicht berücksichtigt werden sollten. Die Gesamttherapiekosten sind aus Sicht des Instituts falsch zu niedrig, wenn man von einer höheren Gesamtzahl an Patienten ausgeht. Außerdem hat der pU keine Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel gemacht.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulteilen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2, 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

Es ist jedoch zu erwähnen, dass die Unterschrift der zuständigen Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers in Modul 1, Abschnitt 1.1 fehlt.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 2, Abschnitt 2.1 und 2.2 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 werden Angaben zum Wirkmechanismus von Cabazitaxel und Mitoxantron gemacht. Erläuterungen zu weiteren, in Deutschland zugelassenen Substanzen im Anwendungsgebiet fehlen. So werden z. B. Estramustin und Abirateron nicht erwähnt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus international erscheinen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben erscheinen im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cabazitaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über einen Zusatznutzen beschließt der G-BA.

In Tabelle 18 wird das Ergebnis der Nutzenbewertung von Cabazitaxel dargestellt. Die Aufteilung in 2 Populationen folgt dabei der Festlegung des G-BA einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine weitere Unterteilung der *best supportive care*-Population ergab sich aufgrund der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Tabelle 18: Zusammenfassung – Cabazitaxel: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Population	Sub-gruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vergleich	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<i>best supportive care</i> -Population	Alter < 65 Jahre ^a	Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie <i>best supportive care</i> (z. B. adäquate Schmerztherapie)	Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich) von Cabazitaxel / Prednison / BSC
<i>best supportive care</i> -Population	Alter ≥ 65 Jahre ^a	Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie <i>best supportive care</i> (z. B. adäquate Schmerztherapie)	Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC
Docetaxel-Retherapie-Population		Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	Zusatznutzen nicht belegt
a: Aufspaltung der Population aufgrund von Effektmodifikation. BSC: <i>best supportive care</i>				

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Das Institut sieht einige Annahmen des vom pU herangezogenen Modells für die Herleitung der Patientenzahlen kritisch. Insbesondere ist nicht immer nachvollziehbar, aus welchem Grund der pU einige Annahmen trifft.

Aufgrund der Fehler im Modell stellt die Angabe von 3388 Patienten eine Unterschätzung dar. Eine reale Schätzung, die sich auf Grundlage der vom Institut diskutierten Mängel ergeben würde, könnte zu einer bis zu dreifach so hohen Patientenzahl führen. Aufgrund der Bewertung des Nutzens gilt nur für die *best supportive care*-Population ein Zusatznutzen, d. h. für die Docetaxel-Retherapie-Population ist der Zusatznutzen aus Sicht des Instituts nicht belegt.

Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten in der GKV		Kommentar des Instituts
		Angaben vom pU	Angaben vom Institut	
Cabazitaxel in Kombination mit Prednison	Zielpopulation gesamt	3388	2800 bis 9100 ^a	Die Zahl 3388 stellt sehr wahrscheinlich eine Unterschätzung dar. Das Institut geht von einer Zielpopulation zwischen 2800 und 9100 ^a aus. Diese Zielpopulation enthält Patienten beider Populationen (<i>best supportive care</i> -Population / Docetaxel-Retherapie-Population). Der pU unterscheidet nicht zwischen diesen Patientengruppen, da er die <i>best supportive care</i> -Population mit der Zielpopulation gleichsetzt. Zudem differenziert der pU nicht zwischen relevanten Subgruppen, die sich bei der Betrachtung der Ergebnisse ableiten lassen.
	davon: <i>best supportive care</i> -Population	3388	1400 bis 9100 ^a	
	davon: Alter < 65 Jahre ^b	k. A.	ca. 1/4 ^c	
	Alter ≥ 65 Jahre ^b	k. A.	ca. 3/4 ^c	
	Docetaxel-Retherapie-Population	k. A.	0 bis 4550 ^a	

a: Angaben beruhen auf der Berechnung des Instituts zu Abirateronacetat [27].
b: Aufspaltung der Population aufgrund von Effektmodifikation.
c: Das Verhältnis zwischen den 2 Altersgruppen basiert auf Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein [28], der GEKID [29] und des GKR [30].
BSC: *best supportive care*; k. A.: keine Angabe; GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland; GKR: Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Zwar gibt es Mängel in der Darstellung der Jahrestherapiekosten, die Schätzungen pro Patient pro Jahr weichen für Cabazitaxel aber unter 1 % von dem ab, was das Institut berechnet. Aufgrund der unsicheren Angaben für die Gesamtzahl der infrage kommenden Patienten können aber die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV deutlich nach oben abweichen.

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben des pU)	Kommentar des Instituts
Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	<i>best supportive care</i> -Population (Alter < 65 Jahre ^a)	29 263,31 €	Bei den Jahrestherapiekosten pro Patient liegt eine geringe Unterschätzung von unter 1 % für Cabazitaxel und ca. 3 % für Mitoxantron vor.
Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	<i>best supportive care</i> -Population (Alter ≥ 65 Jahre ^a)	29 263,31 €	
Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	<i>best supportive care</i> -Population (Alter < / ≥ 65 Jahre ^a)	1698,77 €	
<i>Daten, die nicht im Dossier zu finden sind</i>			
<i>Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon</i>	<i>Docetaxel-Retherapie-Population</i>	<i>Keine Angaben</i>	<i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel in Kombination mit Prednison wird vom pU nicht erwähnt. Dementsprechend werden die Jahrestherapiekosten nicht angegeben. Das Institut geht von ca. 4100 € für Docetaxel aus^b.</i>
a: Aufspaltung der Population aufgrund von Effektmodifikation. b: Angaben beruhen auf der Berechnung des Instituts zu Abirateronacetat [27]. mHRPC: metastasiertes, hormonrefraktäres Prostatakarzinom, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

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

- *Wichtige identifizierte Risiken: Neutropenie und damit verbundene klinische Ereignisse (febrile Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis, Sepsis, septischer Schock), gastro-intestinale Störungen (Erbrechen und Durchfall) und damit verbundene Komplikationen (Dehydration und Elektrolytungleichgewicht), Nierenversagen, periphere Neuropathie, Anämie*
- *Wichtige potenzielle Risiken: Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmie und Herzstillstand), Störungen der Leberfunktion (basierend auf einem möglichen Klasseneffekt), Linsentoxizität (in präklinischen Studie an Ratten beobachtet), Auswirkungen auf die männliche Fertilität (basierend auf präklinischen Studien) und Anwendung in nicht untersuchten Indikationsgebieten.*

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

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

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

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

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

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. Sanofi-Aventis. JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2011 [Zugriff: 29.11.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Baxter Oncology. Onkotrone: Fachinformation [online]. 08.2010 [Zugriff: 25.11.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Andrés AM, Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17: 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
7. Mathew P, Dipaola R. Taxane refractory prostate cancer. *J Urol* 2007; 178(3 Pt 2): S36-S41.
8. Colloca G, Venturino A, Checcaglini F. Second-line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. *Med Oncol* 20.02.2011 [Epub ahead of print].
9. Ross RW, Beer TM, Jacobus S, Bublely GJ, Taplin ME, Ryan CW et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer* 2008; 112(3): 521-526.
10. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, Michaelson D, Hussain MH, Wilding G et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer* 2007; 110(3): 556-563.

11. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(10): 1770-1772.
12. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.
13. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2506-2513.
14. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 1999; 17(6): 1654-1663.
15. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1756-1764.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2011d: Beratungsanforderung 2011-04-15-D-003; Cabazitaxel zur Behandlung des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms. Brief an Sanofi-Aventis [unveröffentlicht]. 30.09.2011.
17. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
18. 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): 1148-1159.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011].
URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
20. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. Berlin: RKI; 2010.
URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJ0dYnmXV0I.pdf.

21. IMS Health. Krebsregister in Deutschland: epidemiologische Daten für das Prostatakarzinom und Mammakarzinom [unveröffentlicht]. 2011.
22. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N et al. Guidelines on prostate cancer [online]. 04.2010 [Zugriff: 21.12.2011].
URL: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010.pdf>.
23. Sanofi-Aventis. Incidence of metastatic hormone-refractory prostate cancer population eligible to second-line treatment in the 5 top European countries (Germany, France, Spain, Italy and the UK), forecasts 2010-2020; study no 2010-106; epidemiology full report [unveröffentlicht]. 2010.
24. Sanofi-Aventis. Incidence of metastatic hormone-refractory prostate cancer population eligible to second-line treatment in the 5 top European countries (Germany, France, Spain, Italy and the UK), forecasts 2010-2020; study no 2010-106; epidemiology full report, addendum #1 [unveröffentlicht]. 2011.
25. Maritz. Jevtana Statusanalyse Baseline: Januar 2011 [Präsentationsfolien, unveröffentlicht]. 2011.
26. Maritz. Marktpotential Jevtana: August 2010 [Präsentationsfolien, unveröffentlicht]. 2010.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abirateron: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-20 [online]. 29.12.2011 [Zugriff: 02.01.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 112).
URL: https://www.iqwig.de/download/A11-20_Abirateronacetat_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
28. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Katalinic A. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Lübeck: Schmidt-Römhild; 2011. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 9). URL: <http://www.cancer-sh.de/berichte/kish2008.pdf>.
29. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland [online]. 2011 [Zugriff: 30.12.2011].
URL: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Help/Altersspezifische%20Angaben_INZIDENZ_2011.xls.
30. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005 und 2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht; Anhang [online]. [Zugriff: 02.01.2012].
URL: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/anhang_jb2005_06.pdf?start&ts=1268648448&file=anhang_jb2005_06.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe/-r Sachverständige/-r sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe/-r Sachverständige/-r

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines/-r externen Sachverständigen erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Jakse, Gerhard	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Stratmann, Rudolf; Bundesverband Prostatalkrebs Selbsthilfe e. V.	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?