

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Cabazitaxel, Nr. 114, A11-24, Version 1.0, 12.01.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

## 1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p>60.100 neue Fälle an Prostatakrebs treten nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts pro Jahr auf (2006). Prostatakarzinom ist damit die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Etwa 90 % aller Erkrankten sind älter als 60 Jahre. Bei unter 50-Jährigen werden kaum Prostatakarzinome beobachtet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren (1–3).</p> <p>Die vom potenziellen Nutzen einer Chemotherapie mit Cabazitaxel betroffenen Patienten haben in aller Regel bereits folgende Abschnitte hinter sich:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Diagnose eines Tumors in der Prostata und primäre, oftmals operative oder Strahlentherapie, oder beides,</li><li>2) Diagnose eines metastasierten Tumorleidens und systemische Therapie mit Bisphosphonaten und antihormonellen Wirkstoffen,</li><li>3) Diagnose eines hormonrefraktären, metastasierten, fortgeschrittenen Tumorleidens und Einleitung einer Chemotherapie mit Docetaxel,</li><li>4) zusätzlich strahlentherapeutische oder nuklearmedizinische (Radionuklide)</li></ol>	

	<p>Behandlungen bei vielen Patienten wegen Knochenmetastasen,</p> <p>5) Einleitung einer weiteren Therapie, z. B. mit Cabazitaxel plus Prednisolon, bei hormonrefraktärem, später auch Docetaxel-refraktärem, metastasiertem und noch weiter fortgeschrittenem symptomatischem Tumorleiden.</p> <p>In der hier nur cursorisch beschriebenen „Karriere“ von Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom wurden – volkswirtschaftlich betrachtet – erhebliche Summen für Diagnostik und Therapie ausgegeben. Zugleich sind die bei diesen Patienten entstandenen Organschäden (z. B. Einschränkung der Knochenmarkreserve) häufig limitierend für eine Weiterbehandlung mit bisher üblichen Wirkstoffen (z. B. Mitoxantron).</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## 2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbewertung Seiten 3, 32		<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die angemessene Vergleichstherapie zur Beurteilung des Nutzens von Cabazitaxel wäre eine etablierte Hormontherapie (z. B. Abirateronacetat) oder zytostatische Behandlung nach Erstlinientherapie mit Docetaxel. Eine solche Standardtherapie existierte jedoch zumindest zum Zeitpunkt der Planung der Zulassungsstudie nicht. Die Auswahl der Vergleichstherapie mit Mitoxantron/ Prednisolon/„best supportive care“ (BSC) ist somit angemessen. Allerdings ist die Bezeichnung „best supportive care“ nicht korrekt, denn die Behandlung mit dem Zytostatikum Mitoxantron ist eine zytotoxische – wenn auch hinsichtlich Lebensverlängerung nicht wirksame – Therapie, die über BSC hinausgeht (siehe auch weiter unten).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Nutzenbewertung des IQWiG werden zwei Patientengruppen unterschieden:</li> </ul>	

		<p>(a) „Best supportive care-Population“  (b) „Docetaxel-Retherapie-Population“.</p> <p>Die Kriterien für die Zuordnung des einzelnen Patienten zu einer dieser Gruppen werden im Dossier des IQWiG nicht definiert. Die Umschreibung – „Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr/noch infrage kommt“ – ist problematisch, da die Option einer „Docetaxel-Retherapie“ zwar diskutiert und im klinischen Alltag auch praktiziert wird, Ergebnisse aus klinischen Studien hierzu jedoch nur sehr begrenzt vorliegen (z. B. Di Lorenzo et al. 2011 (4)). Für die zu berücksichtigenden Kriterien (u. a. Art des Ansprechens auf die Erstlinientherapie mit Docetaxel, Dauer des therapiefreien Intervalls, individuelles Nebenwirkungsprofil von Docetaxel) sind Standards nicht festgelegt. Die Patientengruppe, die für eine „Retherapie“ überhaupt infrage kommen könnte (gutes Ansprechen auf die Ersttherapie, langes progressionsfreies Intervall), scheint eher klein zu sein.</p> <p>Andererseits ist anhand der zur Verfügung stehenden Daten der TROPIC-Studie nicht auszuschließen, dass einige der 192 Studienteilnehmer, die <math>\geq 3</math> Monate nach Ende der Docetaxel-Therapie eine Krankheitsprogression aufwiesen (25,4 % der Gesamtpopulation), von einer „Docetaxel-Retherapie“ profitiert hätten. Dies führt möglicherweise zu einer Überschätzung der Aussage bezüglich Gesamtüberleben bei der vom IQWiG definierten „Best supportive care-Population“ in der TROPIC-Studie.</p> <p>Grundsätzlich erscheint die Bezeichnung „Best supportive care-Population“ für Patienten, die anschließend mit einer</p>	
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

IQWiG Dossier  
Nutzenbe-  
wertung Seite 46

sehr toxischen Therapie wie Cabazitaxel behandelt werden, irreführend. Eine aus onkologischer Sicht sinnvolle Einteilung wäre die Unterscheidung in „Docetaxel-sensitive“ und „Docetaxel-refraktäre“ Patienten, wobei für diese Begriffe exakte Kriterien zu definieren wären.

### **Berücksichtigte Endpunkte**

#### Mortalität

- Gesamtüberleben

Der in der Zulassungsstudie geprüfte Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die um 2,4 Monate längere OS ist statistisch signifikant und für den Patienten relevant. Der daraus abgeleitete Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für die „Best supportive care-Population“ ist jedoch allenfalls anhand der zur Zeit verwendeten Operationalisierung des Zusatznutzens korrekt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis, Ausmaß: erheblich). Dabei sollte unbedingt beachtet werden, dass die schwerwiegenden UAWs (Wahrscheinlichkeit: Hinweis auf größeren Schaden, Ausmaß: erheblich) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens relativieren.

#### Morbidität

- Veränderung des PPI-Scores (*Present pain*

intensity-Score – Skala zur Erhebung von Schmerz)

Hinsichtlich des Ansprechens von Schmerzen bzw. der Progression von Schmerzen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. Der vom pU positiv bewerteten „Vergleichbarkeit“ der Therapiearme kann nicht gefolgt werden, insbesondere da der Prozentsatz an Patienten mit Knochenmetastasen in der Cabazitaxel-Gruppe mit 80 % niedriger lag als in der Mitoxantron-Gruppe (87 %).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die TROPIC-Studie hat die Lebensqualität der eingeschlossenen Patienten **nicht** untersucht. Angesichts der palliativen Zielsetzung der Chemotherapie mit Cabazitaxel plus Kortikosteroid versus Mitoxantron plus Kortikosteroid und der Bedeutung der Lebensqualität bei malignen Erkrankungen mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren bei metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom ist dies nicht nachvollziehbar. Hinsichtlich der Machbarkeit der Untersuchung der Lebensqualität (QoL) sei auf die Studie von Tannock et al. 2004 verwiesen, in der die QoL bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom untersucht wurde, die entweder mit Docetaxel plus Kortikosteroid oder mit Mitoxantron plus Kortikosteroid behandelt wurden. In dieser Studie zeigten 22 % bzw. 23 % der mit Docetaxel behandelten Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu 13 % der Patienten, die Mitoxantron erhielten ( $p = 0,009$  bzw.

		<p>p = 0,005) (5).</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Abwägung von Nutzen und Schaden bzw. Risiken nur anhand einer einzigen Studie (TROPIC) führt zu einer geringen Ergebnissicherheit hinsichtlich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Angesichts der darin beobachteten Rate (schwerwiegender) Nebenwirkungen und der erhöhten Letalität unter Cabazitaxel – Ausführungen des pU diesbezüglich im Modul 4 A (s. „Compassionate Use Programme“, S. 106) nicht ausreichend – sollte das Ausmaß der Schäden bzw. Risiken von Cabazitaxel in weiteren klinischen Studien nach der Zulassung zeitnah untersucht werden. Da die Patientenpopulation mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom in der TROPIC-Studie jünger war als üblicherweise, können schwerwiegende unerwünschte Wirkungen in der klinischen Praxis sogar noch häufiger unter einer Therapie mit Cabazitaxel auftreten. Dies könnte zudem zu einem erhöhten Einsatz von G-CSF mit daraus resultierenden weiteren UAW und zusätzlichen Kosten führen (6).</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Der pU ist aufzufordern, zeitnah weitere klinische Studien vorzulegen, um die Ergebnissicherheit für Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu erhöhen.</li></ul>	
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>IQWiG Dossier Nutzenbewertung, 2.5.1.1, Seite 24ff.</p>		<p><b><u>Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</u></b></p> <p>Der formalen Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der durch den pU eingeschlossenen Endpunkte sowie der Prüfung der Vollständigkeit hinsichtlich der für die Bewertung relevanter Nutzen- und Schadensaspekte eingeschlossenen Endpunkte durch das IQWiG kann gefolgt werden (7). Das komplexe Spektrum unerwünschter Wirkungen von Cabazitaxel wie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie,</li> <li>• neutropenische Infektionen,</li> <li>• Diarrhö,</li> <li>• Asthenie und</li> <li>• Ermüdung</li> </ul> <p>und das damit verbundene erhebliche Schadenspotenzial sowie die fehlenden Untersuchungen zur Lebensqualität hätten zu einer deutlichen Abwertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cabazitaxel führen müssen.</p>	
<p>IQWiG Dossier Nutzenbewertung 2.5.3, Seite 28 Tabelle 16</p>		<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p>In der Beurteilung des Zusatznutzens von Cabazitaxel greift das IQWiG bei der Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens zwei nach dem Alter definierte Subgruppen heraus (Patienten &lt; 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre) und leitet aus den Ergebnissen der TROPIC-Studie einen „Hinweis auf“ (≥ 65 Jahre) bzw. einen „Anhaltspunkt für“ (&lt; 65 Jahre) einen Zusatznutzen von Cabazitaxel ab (vgl. auch Fig. 2 in de Bono et al. 2010 (8)). Es ist nicht</p>	
<p>IQWiG Dossier Nutzen-</p>			

<p>bewertung, 2.5.1.2, Seiten 26 und 27, Tabellen 14 und 15, Seite 62 Tabelle 18</p>		<p>nachvollziehbar, weshalb diese Auswahl nach Lebensalter getroffen wurde und nicht z. B. klinisch durchaus relevante Unterschiede bzgl. der Intensität der Vorbehandlung mit Docetaxel („total docetaxel dose“) oder des Zeitpunktes der Progression nach Docetaxel dargestellt werden.</p> <p>Zudem weicht der pU bei der Bildung der Subgruppe „Alter“ hinsichtlich der Stratifizierung der Altersgruppen von der in den „<i>baseline data</i>“ (18–64 Jahre, 65–74 Jahre, ≥ 75 Jahre) vorgenommenen ab (9). Auch angesichts der eingangs erwähnten epidemiologischen Altersverteilung der an Prostatakarzinom erkrankten Männer in Deutschland (etwa 90 % aller Erkrankten älter als 60 Jahre, mittleres Erkrankungsalter bei 69 Jahren (1–3)) ist die so vorgenommene Subgruppeneinteilung nicht sinnvoll.</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Subgruppen nach Alter sollten entsprechend der epidemiologischen Altersverteilung gebildet werden. Vom pU ist zu fordern, dass er diese Daten dem IQWiG vorlegt. Sollte eine Altersabhängigkeit des therapeutischen Effektes bestehen, wäre dieser vorzugsweise mit einer Regressionsanalyse zu belegen.</li> <li>- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sollten besser anhand der klinisch relevanten Unterschiede „Dosisintensität der Vorbehandlung mit Docetaxel (total docetaxel dose)“ und „Zeitpunkt der Progression nach</li> </ul>	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung 2.7.2.4.1, Seite 41</p> <p>IQWiG Dossier Nutzen-</p>		<p>Docetaxel“ bewertet werden.</p> <p><b><u>Studiendesign und Population</u></b></p> <p>Neben den vom IQWiG angeführten Kritikpunkten ist ein weiterer an den pU zu adressieren. Bei einer Studie, die an 146 Kliniken in 26 verschiedenen Ländern mit Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft durchgeführt wurde, hätten die Daten für die europäischen Studienteilnehmer separat, detailliert und transparent dargestellt werden müssen. Aus den „Evidenz-Berichten“ des NICE kann man die Zahlen der europäischen Patienten mit ECOG PS 0–1, die mit Cabazitaxel &gt; 225 mg/m<sup>2</sup> vorbehandelt wurden, entnehmen (Mitoxantron: n = 159, Cabazitaxel: n = 181). Ob aber die Hazard Ratio (HR) für die europäischen Patienten im Bereich der gesamten Patientenpopulation (0,70 (0,59–0,83)) liegt, bleibt unklar (10).</p> <p><b><u>Vorschlag:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vom pU ist zu fordern, dass er für die Nutzenbewertung die Daten der Population der europäischen Studienteilnehmer vorlegt.</li> </ul> <p><b><u>Verzerrungspotential</u></b></p> <p>Hinsichtlich des Verzerrungspotenzials, das bei einer offenen klinischen Studie der Phase III auftreten kann, ist ergänzend hinzuweisen auf das sog. „Ascertainment Bias“</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>bewertung 2.7.2.4.2, Seite 43</p> <p>IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung Seite 62, Tabelle 18</p>		<p>und die im EPAR dargestellte Variabilität in der Beurteilung des Ansprechens auf die jeweilige Behandlung durch unterschiedliche Ärzte in 146 Krankenhäusern. Auch eine unabhängige Auswertung des progressionsfreien Überlebens ist offensichtlich nicht erfolgt (9). Ein kürzlich vorgestellter Entwurf einer aktualisierten EMA-Guideline weist hin auf: die Heterogenität der Erkrankung bei Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom und die Schwierigkeit, das Ansprechen der Erkrankung in diesem Stadium anhand der bei anderen soliden Tumoren etablierten Kriterien (z. B. RECIST) zu beurteilen (11). Auch deshalb ist die Unterteilung des „Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ kritisch zu sehen und ist möglicherweise in Bezug auf den „patientenrelevanten“ Zusatznutzen eine zu starke Vereinfachung der tatsächlichen klinischen Situation (9;11).</p>	
		<p><b>Fazit:</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Cabazitaxel beim hormonrefraktären Prostatakarzinom bei Patienten mit vorausgegangener Docetaxelbehandlung sieht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei bestimmten Patienten (<i>“Best supportive care-Population”</i> im Alter <math>\geq 65</math> Jahre). Auf Basis der methodischen Festlegungen ist dieser Bewertung nicht zu widersprechen. Allerdings wird die in der TROPIC-Studie beobachtete Toxizität von Cabazitaxel nicht adäquat zur Relativierung des möglichen Nutzens herangezogen. Dies</p>	

		<p>entspricht auch nicht den ersten Erfahrungen mit diesem Wirkstoff in der täglichen onkologischen Praxis außerhalb klinischer Studien. Aus Sicht der AkdÄ wird der Zusatznutzen von Cabazitaxel deshalb überschätzt. Darüber hinaus fehlt ein Vergleich mit Wirkstoffen, die in derselben Indikation zugelassen sind. So ist nicht nachvollziehbar, warum der Wirkstoff Cabazitaxel trotz höheren Schadenspotenzials (negative Effekte: Hinweis auf einen größeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich) dieselbe Bewertung hinsichtlich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erhalten hat wie der Wirkstoff Abirateronacetat (keine negativen Effekte). Zumindest ein indirekter Vergleich beider Wirkstoffe – beide Nutzenbewertungen liegen vor – wäre möglich gewesen (12). Unabhängig davon ist ein direkter Vergleich beider Wirkstoffe zur validen Beurteilung eines Zusatznutzens zu fordern.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literatur:

1. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, et al.: Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut, 2010.
2. Rohde V, Katalinic A, Wasem J, Aidelburger P: Prostataerkrankungen. 36, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut, 2007.
3. Bertz J, Dahm S, Haberland J, et al.: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. 36, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut, 2010.
4. Di Lorenzo G., Buonerba C, Faiella A et al.: Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. BJU Int 2011; 107: 234-239.
5. Tannock IF, de WR, Berry WR et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1502-1512.
6. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment, HTA-Zentrum Bremen: Horizon Scanning in Oncology. Second-line chemotherapy with cabazitaxel (Jevtana<sup>®</sup>) for the treatment of castration-resistant metastatic prostate cancer: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/911/2/DSD\\_HSO\\_Nr.16.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/911/2/DSD_HSO_Nr.16.pdf). DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 016. Wien; Stand: Februar 2011.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Rapid Report: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf). Auftrag: A10-05, Version: 1.1; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80. Stand: 21. November 2011.
8. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M 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: 1147-1154.

9. EMA: Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002018/WC500104766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002018/WC500104766.pdf).  
EMA/CHMP/66633/2011. Stand: 20. Januar 2011.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Prostate cancer - cabazitaxel: final appraisal determination. Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen:  
<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/31/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>. Issue date: Januar 2012.
11. EMA: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/12/WC500119966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf). Doc. Ref. EMA/CHMP/205/95/rev.4. Stand: 15. Dezember 2011.
12. EMA: Zytiga<sup>®</sup> (abiraterone): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002321/WC500112860.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002321/WC500112860.pdf).  
EMA/CHMP/542871/2011. Stand: 21. Juli 2011.