

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abirateronacetat (Zytiga®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.12.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Für die Therapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern (mHSPC) zugelassene Wirkstoffe (Stand Juni 2016):	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Abirateron inhibiert die Androgenbiosynthese im Hoden, der Nebennierenrinde und den PCa-Zellen (adaptiert nach [4]).	7
Abbildung 2: Wirkmechanismus der LHRH-Analoga und –Antagonisten (adaptiert nach [15]; Copyright Agentur V3, Berlin).....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgen Deprivation Therapy (Androgenentzugstherapie)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP17	Cytochrom P 450 17 (17 α -Hydroxylase/C17,20-lyase)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
LHRHa	LHRH Analoga/ Antagonisten
MAB	Maximale Androgenblockade
mCRPC	metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
mHNPC	metastatic Hormone Naive Prostate Cancer (metastasiertes hormon-naives Prostatakarzinom)
mHSPC	metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormon-naives Prostatakarzinom)
ng/ dL	Nanogramm/ Deziliter
PCa	Prostate Cancer (Prostatakarzinom)
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Abirateronacetat
Handelsname:	Zytiga®
ATC-Code:	L02BX03

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12410111	EU/1/11/714/002	500 mg	56 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das Prostatakarzinom gilt als ein hormonabhängiger Tumor und bezieht seine Wachstumssignale maßgeblich über die Androgen-Rezeptor Signalkaskade. Daher sprechen Männer mit einem neu diagnostizierten, metastasierten Prostatakarzinom fast ausnahmslos auf eine primäre Behandlung mit einer Androgenentzugstherapie (Androgen Deprivation Therapy, kurz: ADT) an. Man spricht deshalb vom metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC).

Im Behandlungsverlauf entwickelt der Tumor jedoch Anpassungsmechanismen, die es ihm trotz Androgenentzug ermöglichen die Androgen-Rezeptor-Signalkaskade zu aktivieren oder aber vollständig zu umgehen. Außerdem können einige Prostatakarzinome in der Lage sein, selbst Androgene zu produzieren oder diese Fähigkeit im Verlauf der Erkrankung zu erlangen [1], was in der Regel zum Versagen der primären ADT und Erreichen des Stadiums der Kastrationsresistenz führt.

Der größte Teil der im Körper zirkulierenden Androgene stammt aus den Hoden, daneben werden aber auch etwa 5% bis 10% der gesamten Androgene von der Nebennierenrinde produziert [2]. Die herkömmliche ADT hemmt lediglich die Androgenproduktion in den Hoden, nicht jedoch in den Nieren oder – soweit der Fall – im Tumorgewebe. Abirateronacetat hemmt hingegen die Androgen-Biosynthese an allen drei Stellen - den Hoden, der Nebennierenrinde sowie dem Tumor - und bewirkt damit eine breitere und tiefere Inhibierung der Androgenproduktion. Das weitere Tumorstadium und der Übergang ins Stadium der Kastrationsresistenz kann damit deutlich hinausgezögert werden.

Abirateronacetat wird in vivo zu Abirateron, einem steroidal Androgen-Biosynthese-Inhibitor, umgewandelt.¹ Abirateron hemmt selektiv das Enzym 17 α -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dieses Enzym wird in den Hoden, der Nebennierenrinde und auch in den Prostatakarzinomzellen (PCa-Zellen) selbst exprimiert und spielt eine Schlüsselrolle an zwei Stellen der Androgen-Biosynthese: Es katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorläufer Dehydroepiandrosteron (DHEA) bzw. Androstendion durch 17 α -Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung (Abbildung 1). Eine Hemmung des CYP17 führt daher zu einer breiteren und tieferen Inhibierung der Androgenentzugstherapie als eine konventionelle Hormontherapie und damit zu Testosteron-Serumwerten, die mit labormedizinisch etablierten Messverfahren nicht messbar sind [3] (vgl. Abbildung 1).

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wird im Folgenden vereinfacht von Abirateron gesprochen. Gemeint ist damit durchgängig Abirateronacetat.

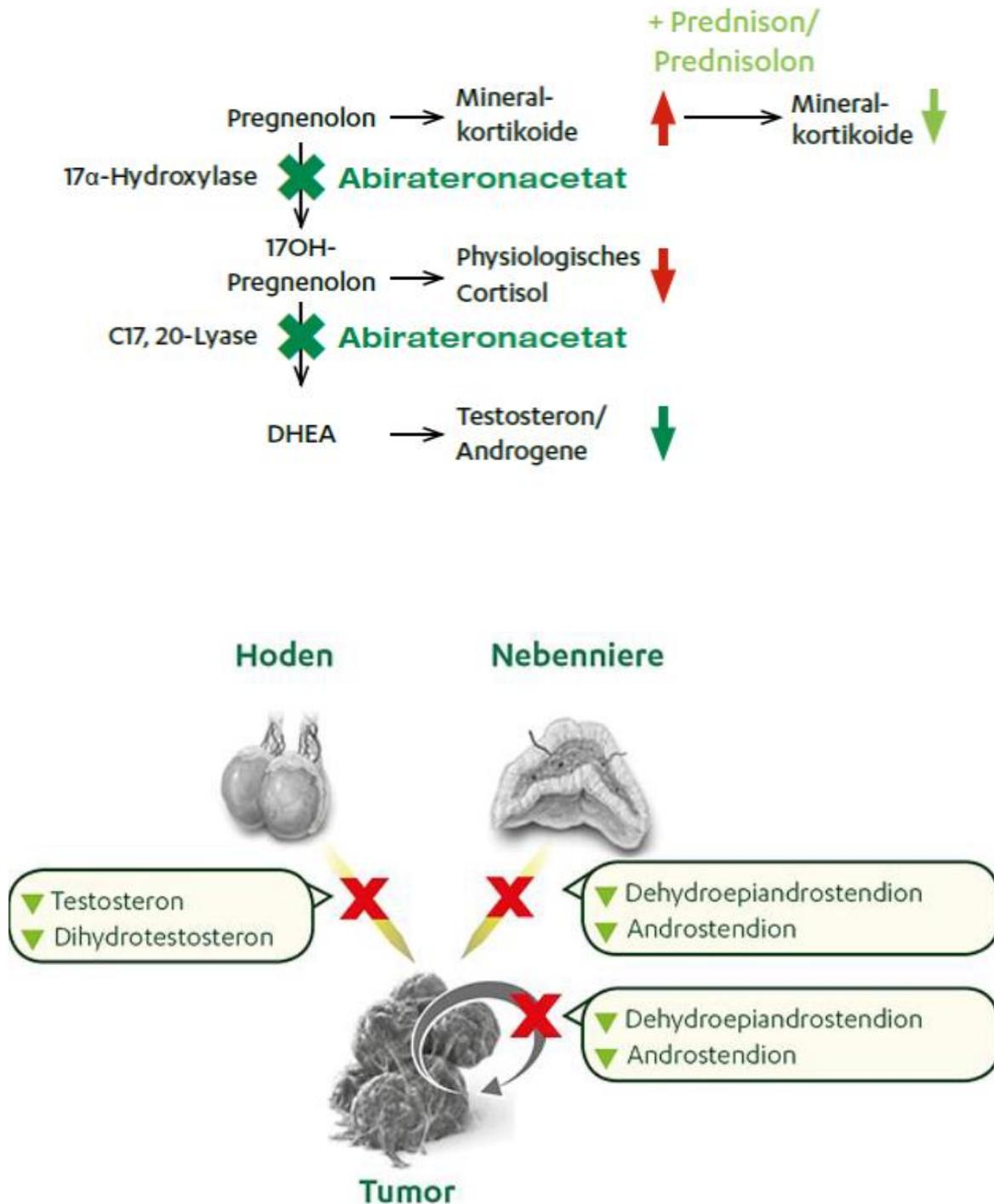


Abbildung 1: Abirateron inhibiert die Androgenbiosynthese im Hoden, der Nebennierenrinde und den PCa-Zellen (adaptiert nach [4]).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Unter einer Behandlung mit Abirateron kann es durch CYP17-Inhibition auch zu einer verringerten Produktion von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde und konsekutiv zu einem Mineralokortikoid-Überschuss kommen [5-9]. Diesem wird durch die zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon zu Abirateron entgegengewirkt. Abirateron wird zur Behandlung des metastasierten, hormon-sensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit 5 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in aktuellen Leitlinien mit dem stärksten Empfehlungsgrad und höchstem Evidenzgrad empfohlene antihormonelle Therapie des mHSPC ist die klassische ADT mittels Luteinisierenden Hormon Releasing-Hormon (LHRH) Agonisten bzw. Antagonisten (LHRHa) [2, 10-14]. Die ADT mit LHRH-Analoga führt über eine Stimulation des LHRH-Rezeptors zunächst zu einer gesteigerten Ausschüttung des Luteinisierenden Hormons (LH) aus der Hypophyse und damit auch der Testosteronausschüttung im Hoden. Die dauerhafte Gabe von LHRH-Analoga verhindert durch einen negativen Feedbackmechanismus langfristig die Sekretion von LH und dem Follikelstimulierenden Hormon (FSH), so dass in der Folge die Testosteronproduktion des Hodens zum Erliegen kommt.

Die ADT mit LHRH-Antagonisten hingegen bewirkt über eine Blockade der LHRH-Rezeptoren in der Hypophyse eine direkte Absenkung des im Hoden produzierten Testosteronspiegels.

Der Wirkmechanismus der LHRH-Analoga und -Antagonisten ist in Abbildung 2 dargestellt.

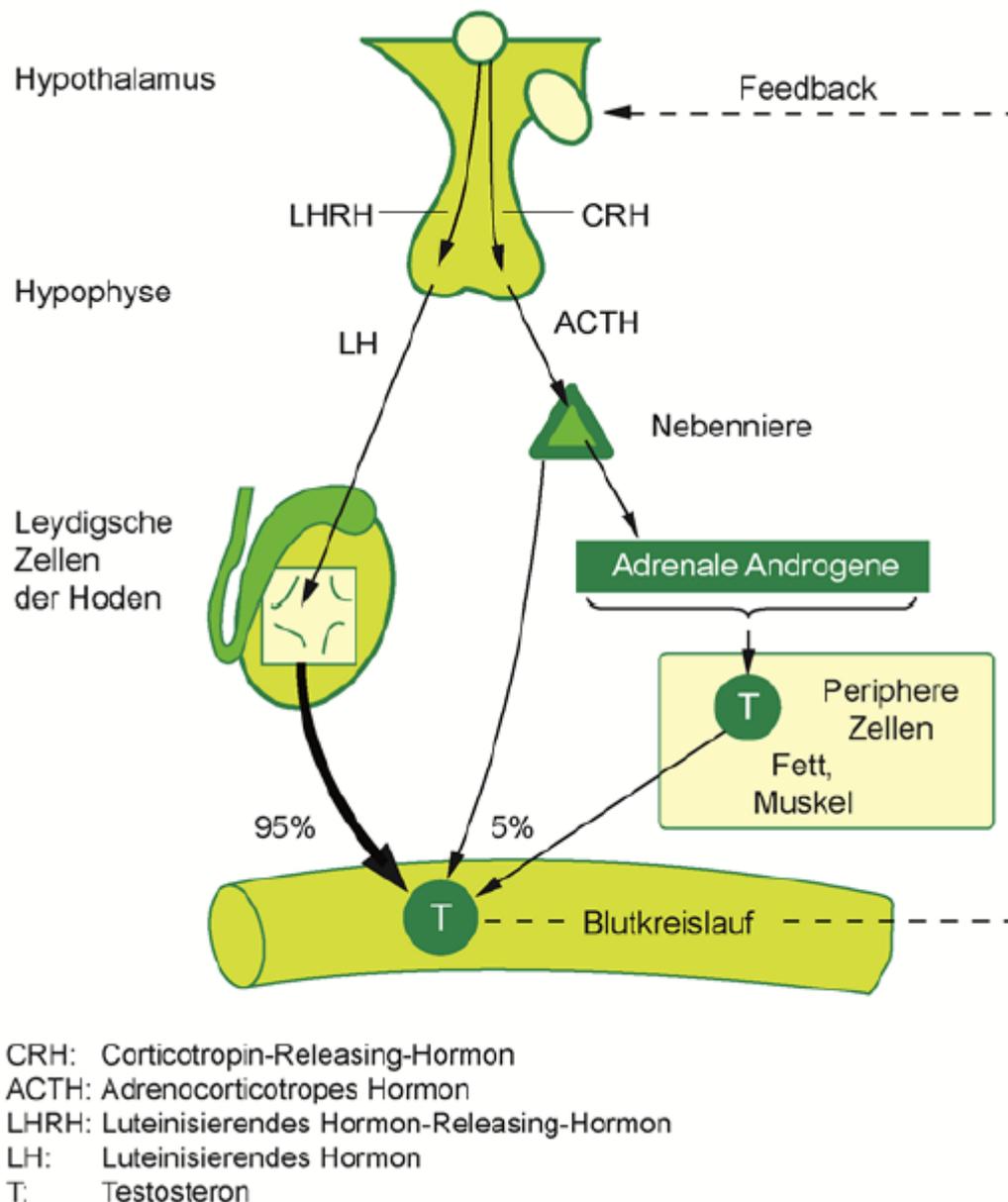


Abbildung 2: Wirkmechanismus der LHRH-Analoga und –Antagonisten (adaptiert nach [15]; Copyright Agentur V3, Berlin)

In beiden Fällen ist das Ziel der Therapie, über diesen Signalweg eine Hemmung der Testosteronproduktion im Hoden zu bewirken, bis sich der Serumtestosteronspiegel auf Kastrationsniveau befindet. Die primäre ADT mit LHRHa oder alternativ die chirurgische (subkapsuläre) Orchiektomie (Entfernung der Hoden) als weitere Möglichkeit der primären ADT senken demnach zwar die Androgenproduktion in den Hoden, wirken sich jedoch nicht auf die Androgenproduktion in der Nebennierenrinde oder im Tumor aus [6, 8]. Die Produktion von Testosteron an diesen zwei Stellen kann durch die primäre ADT nicht unterdrückt werden, da die Zellen dieser Gewebe nicht der Signalkaskade über den LHRH-Mechanismus unterliegen [1, 8]. Eine hormonabhängige Progression des Tumors kann daher weiterhin erfolgen [16, 17].

Im Unterschied zur konventionellen ADT hemmt Abirateron als selektiver Inhibitor des CYP-17 die Androgenbiosynthese. Damit wird eine deutlich breitere und tiefere Inhibierung der Androgendeprivation erreicht. So führt eine Kastration durch die Anwendung von LHRHa oder bilateraler Orchiektomie zwar zu einer deutlichen Reduktion der Androgen-Serumwerte um mehr als 90%. In Untersuchungen des Prostatagewebes zeigt sich aber, dass trotz erfolgreicher Kastration unter LHRHa nach wie vor relevante Konzentrationen von Androgenen im Prostatagewebe nachgewiesen werden können. Diese sind ausreichend, um die Androgen-Rezeptor-Signalkaskade zu aktivieren und so ein Androgen-vermitteltes Tumorstadium zu ermöglichen [3, 18, 19]. Unter der Behandlung mit Abirateron kommt es hingegen auch im Zielgewebe der Prostata zu einer maximalen Absenkung der Androgenkonzentrationen um 91% – 99% und damit zu in etablierten labormedizinischen Messverfahren nicht mehr messbaren Serumtestosteronspiegeln [3].

Alternativ zu einer Androgendeprivation können Antiandrogene eingesetzt werden, um die Androgen-Rezeptor Signalkaskade zu hemmen. Antiandrogene binden an den Androgen-Rezeptor und verhindern so eine effektive Bindung natürlicher Liganden wie Testosteron und Dihydrotestosteron und damit eine Aktivierung der Signalkaskade. In Studien mit dem Antiandrogen Bicalutamid zeigte sich im Vergleich zu einer LHRH-Therapie zwar ein Vorteil in der Verträglichkeit, jedoch auch ein Nachteil im progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben, sodass eine Behandlung mit Bicalutamid in den aktuellen Leitlinien nicht bevorzugt empfohlen wird (Empfehlung 6.21 der S3-Leitlinie [10]). Eine Kombination aus Antiandrogen und LHRH, auch maximale Androgenblockade (MAB) genannt, zeigte in Studien zwar eine geringe Verbesserung des Gesamtüberlebens, war aber gleichzeitig mit einer erhöhten Toxizität verbunden, weshalb die MAB in den aktuellen Leitlinien ebenfalls nicht bevorzugt empfohlen wird (Empfehlung 6.22 der S3-Leitlinie [10]).

Eine weitere in Leitlinien genannte Therapiemöglichkeit besteht in der kombinierten Chemo-Hormontherapie mit LHRH und dem Taxan-basierten Zytostatikum Docetaxel. Docetaxel ist jedoch nicht für den Einsatz im hormonsensitiven Krankheitsstadium zugelassen. Es handelt sich hierbei somit um eine „off-label“ Therapie, auf die deshalb an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird.

Die folgende Tabelle listet alle zugelassenen Arzneimittel für das metastasierte, hormonsensitive Prostatakarzinom auf (in den Fachinformationen wird gleichbedeutend der Begriff *hormonabhängig* verwendet).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Für die Therapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern (mHSPC) zugelassene Wirkstoffe (Stand Juni 2016):

Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
LHRH-Analoga		
Leuprorelin	L02AE02	z.B. Enantone®: „für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert.“ (Fachinformation Enantone, Stand: April 2015)
Triptorelin	L02AE04	z.B. Decapeptyl®: „Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.“ (Fachinformation Decapeptyl, Stand: Januar 2015)
Goserelin	L02AE03	Zoladex®: „Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“ (Fachinformation Zoladex, Stand: April 2015)
Buserelin	L02AE01	Profact®: „Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.“ (Fachinformation Profact, Stand: Juni 2015)
Histrelin	L02AE05	Vantas®: „Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs.“ (Fachinformation Vantas, Stand: Dezember 2013)
Antiandrogene		
Bicalutamid	L02BB03	z.B. Bicalutamid-ratiopharm: „Fortgeschrittenes Prostatakarzinom Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration. Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom. Bicalutamid (Tagesdosis

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
		150 mg) ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko (siehe Abschnitt 5.1).“ (Fachinformation Bicalutamid ratiopharm, Stand: Juli 2015)
Flutamid	L02BB01	z.B. Flutamid-ratiopharm: „Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei dem eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist: Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH- Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LHRH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine solche Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.“ (Fachinformation Flutamid-ratiopharm, Stand: November 2014)

Andere Hormonantagonisten

Degarelix	L02BX02	Firmagon®: „FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.“ (Fachinformation Firmagon, Stand: Oktober 2014)
Cyproteron	G03HA01	z.B. Cyproteronacetat GRY®: „Zur palliativen Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird.“ (Fachinformation Cyproteronacetat GRY, Stand: Januar 2014)

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass sich das Prinzip der Testosteron-Biosynthesehemmung deutlich vom Wirkmechanismus der ADT und der Androgenblockade durch Antiandrogene differenziert. Abirateron blockiert durch die Hemmung des CYP17-Weges die Androgenbiosynthese in Hoden, Nebennierenrinde und PCa-Zellen und bietet dadurch mHSPC-Patienten eine neue Therapieoption mit einer nachgewiesenen Evidenz für ein verlängertes Gesamtüberleben

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und radiografisches, progressionsfreies Überleben sowie eine Verbesserung weiterer patientenrelevanter Endpunkte.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT)“	nein	15.11.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind der aktuell gültigen Fachinformation entnommen [11].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.“	05. September 2011
„Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.“	18. Dezember 2012

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die weiteren Anwendungsgebiete von Abirateron sind der aktuell gültigen Fachinformation entnommen [11].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Informationen zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und zu den Wirkmechanismen der verschiedenen Therapieansätze wurden der aktuell gültigen S3-Leitlinie, den jeweiligen Fachinformationen, weiterführender Sekundärliteratur sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al. (2008): Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer research*; 68(15):6407-15.
2. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. (2017): EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European urology*; 71(4):630-42.
3. Cho E, Mostaghel EA, Russell KJ, Liao JJ, Konodi MA, Kurland BF, et al. (2015): External beam radiation therapy and abiraterone in men with localized prostate cancer: safety and effect on tissue androgens. *International journal of radiation oncology, biology, physics*; 92(2):236-43.
4. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI (2009): Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol*; 10(10):981-91.
5. Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, Haynes BP, Dowsett M, Jarman M (1994): Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*; 50(5-6):267-73.
6. Cougar Biotechnology Inc. Clinical Overview: Abiraterone acetate with prednisone or prednisolone for the treatment of patients with metastatic advanced prostate cancer (castration resistant prostate cancer) who have received prior chemotherapy containing a taxane. 2011.
7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. (2011): Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*; 364(21):1995-2005.
8. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. (2008): Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer research*; 68(11):4447-54.
9. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, et al. (2004): Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *British journal of cancer*; 90(12):2317-25.
10. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2016): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL. Leitlinienprogramm Onkologie. [Zugriff: 27.10.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
11. Janssen-Cilag GmbH (2017): Abirateronacetat (ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten); Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 24.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, Committee EG (2015): Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 26 Suppl 5:v69-77.

13. ESMO Guidelines Committee (2017): eUpdate - Cancer of the Prostate Treatment Recommendations. ESMO Guidelines Committee. [Zugriff: 27.10.2017]. URL: <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Recommendation>.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2012): Prostatakarzinom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [Zugriff: 14.12.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@view/html/index.html>.
15. Hoda MR, Schuman A, Fornara P (2012): CME Zertifizierte Fortbildung: Aktuelle Aspekte der Hormontherapie beim Prostatakarzinom. *Onkologe*; 18:1039-48.
16. Attar RM, Takimoto CH, Gottardis MM (2009): Castration-resistant prostate cancer: locking up the molecular escape routes. *Clin Cancer Res*; 15(10):3251-5.
17. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. (2010): Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*; 28(9):1496-501.
18. Mostaghel EA (2014): Abiraterone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer management and research*; 6:39-51.
19. Nishiyama T, Hashimoto Y, Takahashi K (2004): The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res*; 10(21):7121-6.