

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

Radium-223-dichlorid (Xofigo[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Stand: 13.12.2013

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Physikalische Eigenschaften der α - und β -Teilchen	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Radium-223-dichlorid zeigt einen auf Knochengewebe fokussierten Wirkmechanismus; Quelle: (1)	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUA	American Urological Association
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CYP	Cytochrom P
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiation Therapy
G2-Phase	Gap 2 Phase im Zellzyklus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KeV	Kiloelektronenvolt
LET	linearer Energietransfer
MeV	Megaelektronenvolt
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAP	Prostatic Acid Phosphatase (prostata-spezifische saure Phosphatase)
PGp	P-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
SRE	Skelettales Ereignis (skeletal related event)
µm	Mikrometer
z. B.	zum Beispiel

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Radium-223-dichlorid
Markenname:	Xofigo®
ATC-Code:	V10XX03

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
1846638	EU/1/13/873/001	1.000 kBq/ml am Referenzdatum	eine Durchstechflasche (6 ml, entspricht 6.000 kBq Radium-223-dichlorid)

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.

Radium-223-dichlorid ist ein therapeutisches, α -Strahlen emittierendes Radioisotop, das durch seine lokal begrenzten zytotoxische Effekt gezielt auf osteoblastische Metastasen wirkt (1). Es gehört somit zu den „ α -Radiopharmazeutika“, die eine neue Arzneimittelklasse für die Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) mit symptomatischen Knochenmetastasen repräsentieren. Sie emittieren α -Strahlung und besitzen eine lokal fokussierte Wirkung, die zu DNS-Doppelstrangbrüchen in Tumorzellen führt (2).

Radium-223-dichlorid wirkt gezielt auf Tumorzellen bzw. Metastasen in Knochen und hat eine Reichweite von weniger als $<100\ \mu\text{m}$ bzw. von zwei bis zehn Zelldurchmessern (3, 4). Der molekulare Mechanismus, der zum Zelltod führt, ist noch nicht vollständig aufgeklärt (5). Radium-223-dichlorid wird intravenös appliziert und über den Dünndarm ausgeschieden (1). Ganzkörpermessungen deuten darauf hin, dass sieben Tage nach der Injektion im Median 76 % der angewendeten Radioaktivität aus dem Körper ausgeschieden wurde (6). Abbildung 2-1 zeigt den Wirkmechanismus von Radium-223-dichlorid.

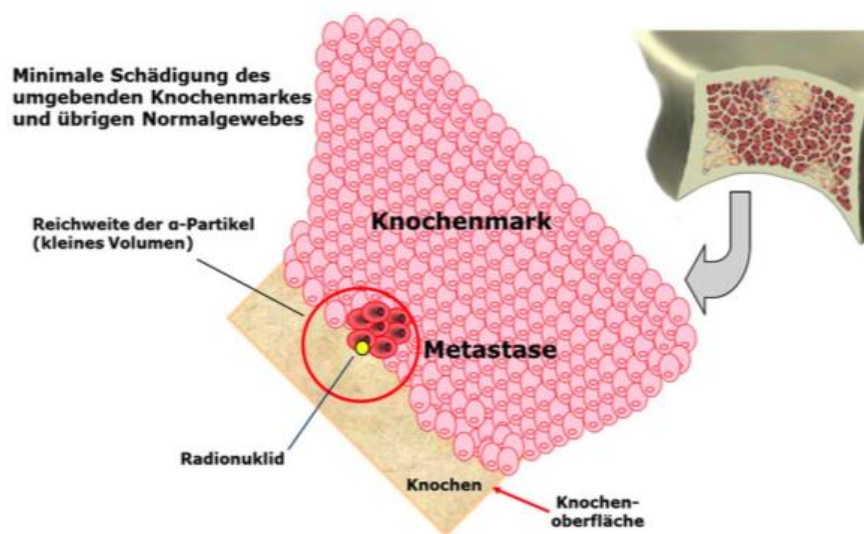


Abbildung 2-1: Radium-223-dichlorid zeigt einen auf Knochengewebe fokussierten Wirkmechanismus; Quelle: (1)

Das α -Strahlen emittierende Radionuklid Radium-223 kann aus Actinium-227/Thorium-227 durch Trennverfahren hergestellt werden (7). Radium-223 Dichlorid ist ein zweiwertiges Kation, mit biochemisch ähnlichem Verhalten wie Kalzium und anderen Erdalkalimetallen, und wird selektiv in Regionen mit sich neu bildendem Knochengewebe in der Hydroxyapatit-Matrix ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) eingelagert (7).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mit einer physikalischen Halbwertszeit von 11,4 Tagen (3) bietet das Radionuklid ausreichend Zeit für seine Herstellung und Distribution sowie die Behandlung von Patienten. Von der gesamten Zerfallsenergie werden 95,3 % als α -Teilchen, 3,6 % als β -Teilchen und 1,1 % als γ -Strahlung emittiert (6). Die Aktivität von Radium-223-dichlorid ist mit einem gewöhnlichen Aktivimeter nach vorheriger Kalibrierung auf Radium-223 messbar. Für α -Teilchen ist ein hoher linearer Energietransfer (LET) charakteristisch (7). Die energiereichen ionisierenden α -Teilchen erzeugen DNS-Doppelstrangbrüche (4), die im Vergleich zu Brüchen eines DNS-Einzelstrangs irreparabel sind. DNS-Einzelstrangbrüche werden hauptsächlich durch niedrige lineare Energieübertragung, wie bei β -, Röntgen- und γ -Strahlung, verursacht (8). Die Wahrscheinlichkeit zur Erzeugung von irreversiblen DNS-Doppelstrangbrüchen durch α -Radiopharmazeutika ist sehr hoch (9). Dadurch kann die Resistenzentwicklung der Tumorzellen auf Basis von DNS-Reparaturmechanismen effektiv reduziert werden (10).

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Radium-223-dichlorid knochenaffine Eigenschaften und Antitumoraktivität besitzt (3, 11). Zusätzliche Wirkungen auf die Mikroumgebung des Tumors, Osteoblasten und Osteoklasten inbegriffen, tragen ebenfalls zur *In-Vivo*-Wirksamkeit bei (6). Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Radium-223-dichlorid wurden in den klinischen Studien der Phase I, II und der Phase III-Studie ALSYMPCA belegt (2, 12-14).

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 orientierende Suche nach zugelassenen Wirkstoffen im Anwendungsgebiet kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen erfolgte in der ROTE LISTE®. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der Wirkstoffsuche in der ROTE LISTE® mit den in den aktuellen Leitlinien empfohlenen Therapien abgeglichen. Die folgenden Leitlinien wurden berücksichtigt: 1) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (15); 2) Prostatakarzinom Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (16); 3) Guidelines on Prostate Cancer der European Association of Urology (EAU) (17) und 4) Castration-Resistant Prostate Cancer der American Urological Association (AUA) (18). Weitere Details zur Strategie und Ergebnisse der Wirkstoffsuche in der ROTE LISTE® sind im Abschnitt 2.3 zu finden.

Im genannten Anwendungsgebiet werden neben Radium-223-dichlorid Wirkstoffe eingesetzt, die zwei Therapiegruppen zugeordnet werden können. Eine erste Therapiegruppe zielt auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens ab, die zweite Gruppe hat das Ziel der Symptomkontrolle und die Vermeidung von Folgekomplikationen.

Zu den Therapien der ersten Gruppe mit dem Ziel einer lebensverlängernden Wirkung gehören Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Cabazitaxel, Enzalutamid sowie Sipuleucel-T. In den folgenden Abschnitten werden die Wirkmechanismen dieser Wirkstoffe dargestellt.

Abirateronacetat

Der Wirkmechanismus von Abirateronacetat beruht auf dem Prinzip der Hemmung der Androgen-Biosynthese. Abirateronacetat bewirkt eine Senkung der Androgenkonzentrationen, indem es CYP17, ein Schlüsselenzym der Androgenbiosynthese, in den Hoden und weiteren Geweben im Körper hemmt. Da der Prostata-Tumor zum Wachstum Androgene benötigt, kann durch die verminderte Androgensekretion in den Hoden das Tumorwachstum gehemmt werden (19).

Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon

Docetaxel ist ein Zytostatikum, das zur Gruppe der Taxane gehört. Taxane sind Mitosehemmer, die in den Prozess der Zellkernteilung (Mitose) eingreifen. Sie setzen dabei an den β -Tubulinuntereinheiten der Mikrotubuli des Spindelapparates an und verhindern so die Depolymerisation von Tubulin-Dimeren. Dadurch wird das natürliche Gleichgewicht der Bildung (Polymerisation) und Verkürzung der Mikrotubuli gestört. Es entstehen funktionsuntüchtige Mikrotubuli, die keine Zellteilung mehr ermöglichen. In Folge dessen kommt es zum Zelltod der Krebszellen (Apoptose) (20).

Cabazitaxel

Cabazitaxel ist ein Zytostatikum und gehört wie Docetaxel zu der Gruppe der Taxane. Die Zellteilung wird gehemmt und es kommt so zum Zelltod. Im Unterschied zu Docetaxel verfügt Cabazitaxel über eine niedrige Affinität zu P-Glykoprotein (PGp), sodass auch bei PGp exprimierenden Tumoren eine Wirkung erzielt werden kann. Die Substanz wirkt allerdings auch auf Nicht-Tumorzellen, wie z. B. Blut- und Nervenzellen (21).

Enzalutamid

Enzalutamid hemmt den Signalweg des Androgenrezeptors über drei verschiedenen Mechanismen. Als erstes wirkt es als ein irreversibler Androgenrezeptorinhibitor und hemmt die Bindung von Androgenen an den Androgenrezeptoren (22, 23). Zudem wird die Translokation der Androgenrezeptoren aus dem Zytosol in den Zellkern gehemmt. Darüber hinaus blockiert es die Wechselwirkung zwischen den Androgenrezeptoren und den DNS-Androgen-Response-Elementen am Transkriptionskomplex (23). Die Substanz kann über ihren Wirkmechanismus das Tumorwachstum verlangsamen und/oder zum Zelltod führen (24).

Sipuleucel-T

Seit September 2013 besteht in Europa für Patienten mit asymptomatischen oder minimal symptomatischen (nicht viszeral) metastasierten CRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, eine weitere Therapieoption mit dem Immuntherapeutikum Sipuleucel-T. Sipuleucel-T induziert eine Immunantwort gegen die prostata-spezifische saure

Phosphatase (PAP). Im Normalfall ist die Konzentration von PAP niedrig, während diese in Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom gegenüber Gesunden signifikant erhöht wird. Bei einer Therapie mit Sipuleucel-T werden den Patienten per Leukapherese („Blutwäsche“) mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (engl. Peripheral Blood Mononuclear Cells) entnommen. Diese Zellen werden zur Herstellung einer Suspension verwendet, die dem Patienten wiederum zu infundieren ist.

Sipuleucel-T konnte in Studien in Patienten mit mCRPC im Vergleich zu Placebo einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen. Bei Sipuleucel-T traten in der klinischen Phase III Studie als Nebenwirkungen akute Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Rückenschmerzen, Übelkeit, Knochenschmerz und Kopfschmerzen auf.

Die Arzneimittel in der zweiten Therapiegruppe, ausgerichtet auf Symptomkontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen, werden in der Regel als Best Supportive Care (BSC) bezeichnet. BSC ist definiert als die Therapie, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (26). Eine Lebensverlängerung wird nicht erreicht.

BSC ist keine in deutschen oder europäischen Leitlinien einheitlich geregelte Therapieform, sondern wird im Zuge der Tumorbehandlung patienten-individuell bestimmt und durchgeführt (z. B. Physiotherapie, psychoonkologische Beratung oder Schmerztherapie). Aufgrund der vielfältigen therapeutischen Behandlungsformen kann keine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC angewendeten Therapien erfolgen. Lediglich der palliative, symptomorientierte, lindernde Charakter der therapeutischen Maßnahmen steht im Mittelpunkt. Daher kann man bei BSC nicht von einem bestimmten einheitlichen Wirkmechanismus sprechen.

Zu dieser zweiten Therapiegruppe gehören neben Analgetika auch Steroide (Dexamethason, Prednisolon und Prednison), Chemotherapeutika (Docetaxel nach dem einwöchentlichen Schema, Estramustin, Mitoxantron), lokale perkutane Strahlentherapie (EBRT), auf den Knochenstoffwechsel wirkende Substanzen (Bisphosphonate und Denosumab) sowie die β -Strahlen emittierenden Radionuklide (Strontium (Sr)-89, Samarium (Sm)-153 und Rhenium (Re)-186).

Analgetika, Bisphosphonate, Steroide, Denosumab und lokale perkutane Strahlentherapie sind Therapien mit dem Ziel der Symptomlinderung und Verhinderung bzw. Verzögerung der Komplikationen, ohne dass sie eine direkte zytostatische bzw. antitumoröse, Wirksamkeit haben. Dadurch sind sie von Radium-223-dichlorid klar abgrenzbar. Der Wirkmechanismus dieser Arzneimittel wird aus diesem Grund im Weiteren nicht berücksichtigt.

Im Folgenden wird der Wirkmechanismus von den zytostatisch wirkenden Chemotherapeutika Estramustin und Mitoxantron sowie der Wirkmechanismus der β -Strahlen emittierenden Radionuklide dargestellt, und die Differenzen im Vergleich zum Wirkmechanismus von Radium-223-dichlorid verdeutlicht.

Estramustin

Estramustin ist ein Zytostatikum und gehört zur Gruppe der Alkylantien. Es führt zu einer DNS- und RNS-Alkylierung und hemmt dadurch die Zellteilung bzw. das Tumorstadium. Estramustinphosphat bewirkt eine Depolymerisation (Zerlegung) der zytosomatischen Mikrotubuli und Mikrofilamente und bindet an die Mikrotubuli- assoziierten Proteine (27, 28). Zusätzlich zeigt sich eine östrogenartige Wirkung (29).

Mitoxantron

Mitoxantron ist ebenfalls ein Zytostatikum, das jedoch der Stoffklasse der Anthrazykline angehört (30). Anthrazykline hemmen die Topoisomerase II und behindern die zur DNS-Replikation notwendigen Vorgänge der Strangentwindung und -trennung sowie die Reparatur von Strangbrüchen (31) in der G2-Phase (30). Dieser Prozess resultiert in einer Apoptose (31).

 β -Strahlung emittierende Radionuklide

β -Strahlung emittierende Radionuklide wie Sr-89 oder Sm-153 sind knochenaffine Substanzen. Sie emittieren β -Teilchen lokal an Knochenmetastasen und verursachen eine strahleninduzierte Schädigung der metastasierten Zellen in den Knochen (1). Die Unterschiede in physikalischen Eigenschaften zwischen α - und β - Teilchen werden in Tabelle 2-3 dargestellt (8).

Tabelle 2-3: Physikalische Eigenschaften der α - und β -Teilchen

	α	β
Relative Teilchenmasse	7000	1
Anfangsenergie (MeV)	3–8	0,01–2,5
Reichweite im Gewebe (μm)	40–90	50–5000
Linearer Energietransfer (LET, KeV/ μm)	60–230	0,015–0,4
Ladung	+2	-1
Ionenpaar/ μm	2000-7000	5-20
Notwendige DNS-Treffer zur Zellzerstörung	1-5	100-1000

Quelle: (8)

β -Teilchen haben im Vergleich zu α -Teilchen eine größere Reichweite im Gewebe. β -Teilchen benötigen allerdings eine höhere Anzahl von DNS-Treffern zur Zellzerstörung. Insbesondere die Effekte auf das Knochenmark werden bei β -Strahlern gefürchtet (7). Dadurch, dass α -Teilchen eine Reichweite von 40–90 μm besitzen und nur ein bis fünf DNS-Treffer zur Zellzerstörung benötigen, werden die gesunden Gewebezellen in der Umgebung der Metastasen weniger geschädigt. Das α -Strahlen emittierende Radionuklid Radium-223-dichlorid wirkt daher weniger toxisch als die β -Strahlen emittierenden Radionuklide wie Sr-89 oder Sm-153.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Insgesamt unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Radium-223-dichlorid deutlich von den zugelassenen Arzneimitteln im Indikationsgebiet "kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen". Docetaxel, Cabazitaxel, Mitoxantron und Estramustin induzieren den Zelltod der Krebszellen durch ihre zytostatische Wirkung und hemmen dadurch das Tumorwachstum. Enzalutamid inhibiert die Androgenrezeptoren irreversibel, während Abirateronacetat die Androgen-Biosynthese reduziert. Die oben genannten Wirkstoffe sind für das metastasierte Prostatakarzinom indiziert, wirken jedoch systemisch. Sipuleucel-T differenziert sich vom Wirkmechanismus von Radium-223 signifikant, da es eine autologe zelluläre Immuntherapie ist, die gezielt auf das zelluläre Produkt PAP in der Prostata und nicht auf Knochenmetastasen wirkt. Radium-223-dichlorid wirkt ebenso wie die β -Strahlen emittierenden Radionuklide Sr-89 oder Sm-153 auf Knochenmetastasen. Allerdings zeigt Radium-223-dichlorid eine potentere und fokussiertere Wirkung auf Knochenmetastasen und besitzt darüber hinaus einen gleichzeitig lebensverlängernden Effekt.

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)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Xofigo [®] wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.	13.11.2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Die Informationen entsprechen den Angaben der deutschen Fachinformation Xofigo[®].

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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.

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	Xofigo ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.	15.05.2013	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum internationalen Zulassungsstatus basieren auf firmeninternen Informationen (Datenbanken der globalen Zulassungsabteilung), abgerufen am 15.11.2013.

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.

Ziel der Informationsbeschaffung für Modul 2 war es, frei zugängliche Quellen zum Wirkmechanismus von Radium-223-dichlorid und interne Quellen der Bayer Pharma AG zum Anwendungsgebiet und Zulassungsstatus zu identifizieren.

Zu 2.1.1

Die Informationen zum Produkt wurden der deutschen Fachinformation Xofigo® entnommen (6).

Zu 2.1.2

Für den Wirkmechanismus wurde eine orientierende Recherche durchgeführt.

Um alle Arzneimittel zu identifizieren, die eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben, wurde eine orientierende Handrecherche unter Gewährleistung des Vier-Augen-Prinzips durchgeführt. Die Suche erfolgte in der ROTE LISTE® (www.rote-liste.de) am 06.11.2013. Da eine spezifische Suche gemäß dem oben beschriebenen Anwendungsgebiet aufgrund der bestehenden Suchoberfläche der ROTE LISTE® nicht möglich war, wurden logische Suchbegriffe definiert. Die Suchbegriffe „Prostatakarzinom“, „Prostatakrebs“, „Prostata-Ca“ und „Knochenmetastasen“ wurden jeweils einzeln über die Funktion „Detailsuche“ in der Suchmaske unter dem Suchkriterium „Anwendung“ eingegeben. Die gefundenen Treffer werden anhand der angegebenen Anwendungsgebieten nach ihrer Relevanz beurteilt. Die detaillierten Ergebnisse sind in einem separaten Dokument zu entnehmen (Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul2/Volltexte/M2_00_Dokumentation-Recherche-Zulassungsstatus_2013.pdf).

Zu 2.2

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und zum Zulassungsstatus wurden aus der deutschen Fachinformation Xofigo® (6) und aus dem Anforderungsformular Beratungsgespräch G-BA (26) herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer management and research*. 2013;5:1-14.
2. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *The lancet oncology*. 2007;8(7):587-94.
3. Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, Bruland OS, Larsen RH. Targeting of osseous sites with alpha-emitting ²²³Ra: comparison with the beta-emitter ⁸⁹Sr in mice. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003;44(2):252-9.
4. Bayer Healthcare Pharmaceuticals. Cellular effects of alpha particle radiation from radium-223, Alpharadin:III. DNA damages, double strand breaks observed by γ H2A.X flow cytometry. .
5. Kotzerke J, Bunjes D, Scheinberg DA. Radioimmunoconjugates in acute leukemia treatment: the future is radiant. *Bone marrow transplantation*. 2005;36(12):1021-6.
6. Bayer Pharma AG. Fachinformation Xofigo®. 2013.
7. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(20 Pt 2):6250s-7s.
8. Hall EJ, Giacca AJ. *Radiobiology for the radiologist*. 6 ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2006.
9. Zalutsky MR, Bigner DD. Radioimmunotherapy with alpha-particle emitting radioimmunoconjugates. *Acta Oncol*. 1996;35(3):373-9.
10. Friesen C, Hormann I, Roscher M, Bacher S, Miltner E. Strahlenresistenzen und ihre Überwindung. *Nuklearmedizin*. 2010;6a.
11. Henriksen G, Breistol K, Bruland OS, Fodstad O, Larsen RH. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (²²³Ra) demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer research*. 2002;62(11):3120-5.
12. Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(12):4451-9.
13. Nilsson S, Parker C, Haugen I, Lokna A, Aksnes A, Bolstad B, et al. Radium-223 Chloride, a First-in-Class Alpha-Pharmaceutical with a Benign Safety Profile for Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) and Bone Metastases: Combined Analysis of phase I and II Clinical Trials. 2010.
14. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):213-23.
15. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.; 2011. cited 2012 18.01. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-1_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. . *Onkopedia - Prostatakrebs (Prostatakarzinom)* 2013. 07.11.2013. URL:
17. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer 2013.

18. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *The Journal of urology*. 2013;190(2):429-38.
19. European medicines agency. EPAR summary for the public - Zytiga® - abiraterone acetate 2013.
20. Bartsch V. *Das Taxol Buch*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004.
21. European medicines agency. EPAR summary for the public - Jetvana® - cabazitaxel 2012.
22. Semenas J, Dizeyi N, Persson JL. Enzalutamide as a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Drug design, development and therapy*. 2013;7:875-81.
23. Antonarakis ES. Enzalutamide: The emperor of all anti-androgens. *Translational andrology and urology*. 2013;2(2):119-20.
24. European medicines agency. EPAR summary for the public - Xtandi® - enzalutamide 2013.
25. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report Provenge®. 2013.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-070. Berlin: 2012.
27. Wolff J, Altwein JE. *Prostatakarzinom - Grundlagen und Therapie*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 2004.
28. National Cancer Institute. NCI Drug Dictionary - Estramustine phosphat sodium. 2013. 06.11.2013. URL: <http://www.cancer.gov/drugdictionary?CdrID=39235>
29. Kirch W, Frölich JC. *Pflegehandbuch Arzneitherapie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002.
30. Weil C. DISSERTATION Effektivität und Verträglichkeit wiederholter Applikationen Docetaxel-basierter Chemotherapie in der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. Marburg 2011.
31. Kruger A, Wojnowski L. Kardiotoxizität von Anthrazyklinen – ein ungelöstes Problem. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006;103(37):A 2393–7.