

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sipuleucel-T (Provenge[®])

Dendreon UK Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand:30.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	19
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Überlegungen hinsichtlich einer aktiven Immuntherapie mit einem therapeutischen Krebsimpfstoff	8
Abbildung 2-2: Vorgeschlagener Wirkmechanismus von Sipuleucel-T	10
Abbildung 2-3: Sipuleucel-T aktiviert eine anhaltende Antitumorreaktion, die sich über Wochen bis Monate entwickelt	12
Abbildung 2-4: Modell der Immuntherapie-Kinetik bei Prostatakarzinom	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
APC	Antigen-presenting cell (antigen-präsentierende Zelle)
CAB	Complete androgen blockade (Komplette Androgenblockade)
CRPC	Castration-resistant prostate cancer (Kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CT	Computertomographie
CYP 3A4	Cytochrom P450 3A4
CYP-17	Cytochrom P17
EAU	European Association of Urology (Europäischer Verband der Urologen)
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ELISPOT	Enzyme-linked Immunosorbent Spot
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GM-CSF	Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormon (Gonadoliberin)
IFN γ	Gamma-Interferon
IgG2b	Immunglobulin G Typ 2b
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer (Metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
mHRPC	Metastatic hormon-refractory prostate cancer (Metastasierendes hormon-rezidivierendes Prostatakarzinom)
ml	Milliliter
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PAP	Prostatic acid phosphatase (Prostata-spezifische saure Phosphatase)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PZN	Pharmazentralnummer
USA	United States of America

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:	Sipuleucel-T
Handelsname:	Provenge [®]
ATC-Code:	L03AX17

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
10823470	EU/1/13/867/001	50 x 10 ⁶ CD54+-Zellen	250 ml Infusionsdispersion

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.

Sipuleucel-T ist ein innovatives, aktives, zelluläres Immuntherapeutikum, das dafür konzipiert wurde, eine Immunantwort gegen Prostatakrebs zu stimulieren.

Anti-Tumor-Immuntherapie

Die zentrale Rolle des Immunsystems bei der Krebsbekämpfung ist bekannt [1]. Zu den Hauptaspekten einer wirksamen Immunantwort zählen Spezifität (die eine gezielte Reaktion gegen das Antigen gewährleistet), Zielfindung, sog. Homing (die es dem Antigen ermöglicht, seine Wirkung im ganzen Körper zu entfalten), Adaptabilität (wodurch auch eine Reaktion gegen verwandte Antigene möglich wird) und Dauerhaftigkeit (für eine beschleunigte und anhaltende Reaktion bei erneutem Kontakt mit dem Antigen) [2-4]. Es gibt eine Reihe von Hinweisen zur Bedeutung eines aktiven Immunsystems für die Tumorkontrolle. Eine beeinträchtigte Immunfunktion wird mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert. Darüber hinaus wird das Vorhandensein von tumorinfiltrierenden Zellen bei verschiedenen Krebsarten mit einem besseren Gesamtüberleben in Verbindung gebracht [5-8]. Somit besteht zwischen dem Immunsystem und den Tumorzellen eine dynamische Beziehung; während das Immunsystem normalerweise in der Lage ist, Tumorzellen zu eliminieren, können es diese Zellen auch schaffen, das Immunsystem mithilfe diverser Ausweichtechniken zu umgehen [1,9].

Eine Immuntherapie ist darauf ausgerichtet, das Immunsystem zu stärken oder es wieder in die Lage zu versetzen, Krebs zu bekämpfen. Im Gegensatz zu Chemotherapie oder Hormontherapie, stimulieren therapeutische Tumorzellen die natürliche Immunabwehr des Patienten, um eine dauerhafte Antwort zu erzeugen, die sich im Verlauf von Wochen und Monaten entwickeln kann [10-12]. Immuntherapie kann daher erhebliche Zeit benötigen, um ihre Wirkung zu erzielen, kann aber in der Lage sein, das Tumorwachstum über die Zeit zu verlangsamen und das Gesamtüberleben zu verlängern (Abbildung 2-1) [2,10-13]. Aufgrund

der verzögerten Kinetik des Ansprechens wird angenommen, dass die Immuntherapie bei Patienten mit einer geringeren Tumorlast wirksamer ist [14,15]. Da Immuntherapie einen anderen mechanistischen Ansatz als traditionelle Wirkstoffe hat, könnte sie synergistisch mit anderen Therapien wirken [16,17].

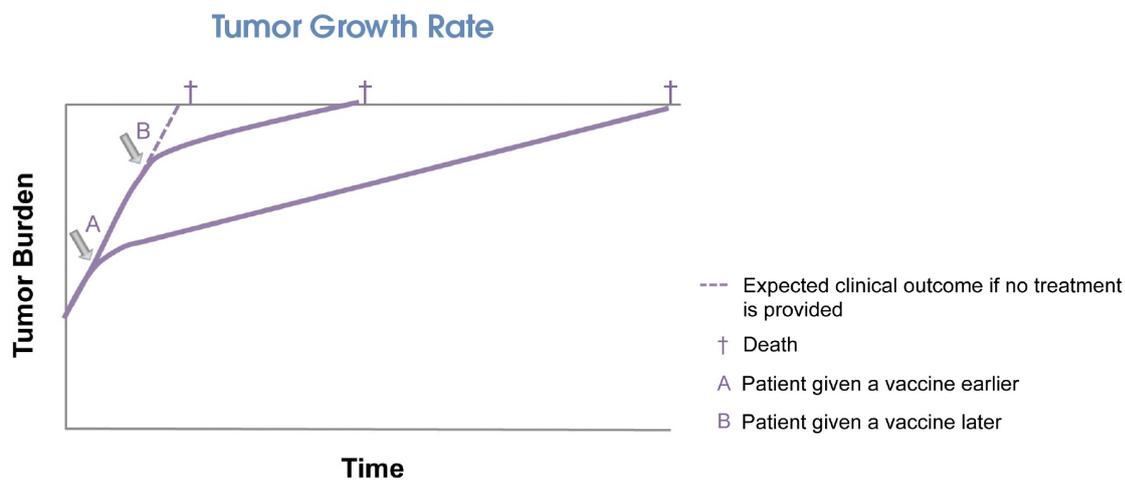


Abbildung 2-1: Überlegungen hinsichtlich einer aktiven Immuntherapie mit einem therapeutischen Krebsimpfstoff

(Quelle: Dendreon 2013[18])

Sipuleucel-T Wirkmechanismus

Sipuleucel-T ist eine individualisierte Immuntherapie gegen Krebs, durch die das Immunsystem des Patienten dazu angeregt wird, systematisch gegen ein Antigen vorzugehen, das von Prostatakrebszellen exprimiert werden [19]. Sipuleucel-T enthält autologe (körpereigene), periphere, mononukleäre Zellen, darunter auch antigenpräsentierende Zellen (APC), die durch Inkubation mit einem rekombinanten Fusionsprotein aktiviert werden. Das Fusionsprotein besteht aus dem prostataspezifischen Antigen prostataspezifische saure Phosphatase (PAP), das von fast allen Prostatatumorzellen exprimiert wird [20,21], fusioniert mit dem Zytokin GM-CSF (cytokine granulocyte-macrophage colony stimulating factor) [22]. Das rekombinante Antigen PAP-GM-CSF wird auch als PA2024 bezeichnet.

Sipuleucel-T induziert eine Immunantwort gegen PAP. Daten aus drei klinischen Phase-3-Studien untersuchten die Anwendung von Sipuleucel-T bei metastasierendem, hormonrezidivierendem Prostatakarzinom (mHRCp; auch als metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom bezeichnet), einer fortgeschrittenen Form des Prostatakarzinoms, die durch Progression der Krankheit nach chirurgischer oder medikamentöser Kastration und der Bildung von Metastasen charakterisiert ist [23,24]. Diese Phase 3-Studien zeigen die Induktion einer Immunantwort, die aus APC-Aktivierung, Antigen-Präsentation und Erzeugung einer humoralen und zellvermittelten Immunantwort durch T-Sipuleucel besteht [25]:

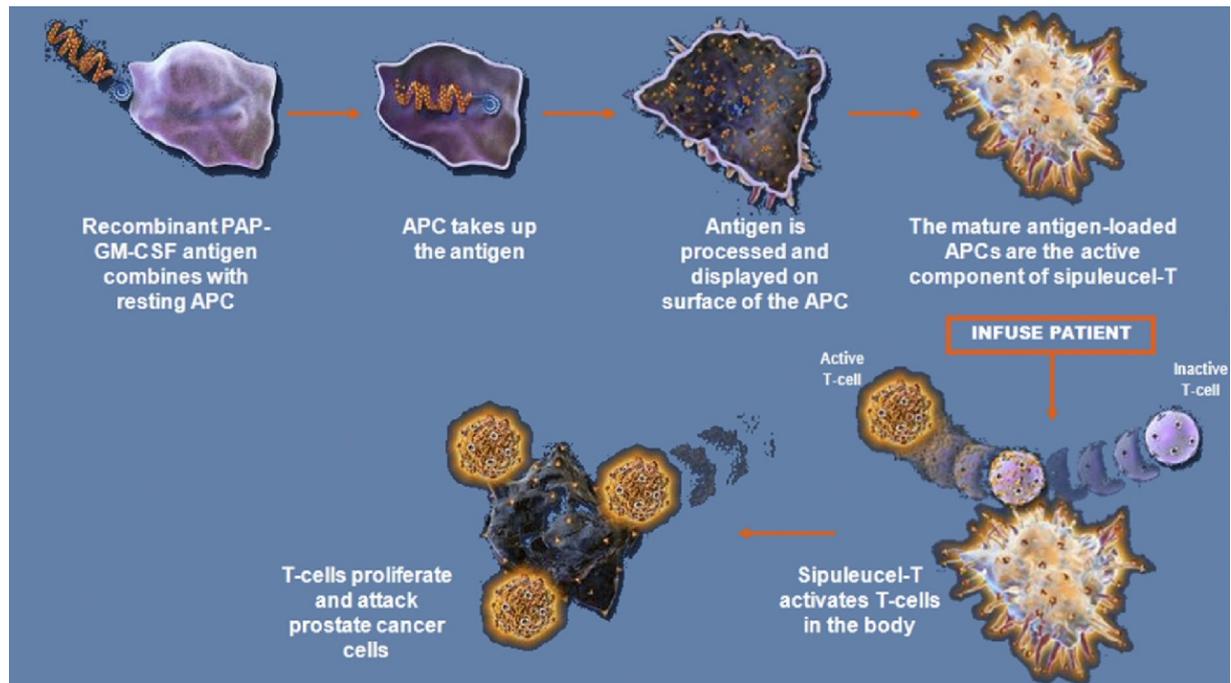
1) APC Aktivierung: Während der Herstellung werden menschliche periphere mononukleäre Zellen mit PAP-GM-CSF rekombinantem Fusionsprotein kultiviert. APC werden durch den GM-CSF-Teil des Fusionsproteins aktiviert, was zur Aktivierung von APC durch Hochregulation von co-stimulierenden Molekülen auf der APC-Oberfläche nachgewiesen wird [26]. Die Hochregulierung eines dieser Moleküle, CD54, wird routinemäßig bei der Produktherstellung als Maß der Produktwirksamkeit verwendet [26].

2) Antigen Präsentation: PAP-GM-CSF wird durch die APC aufgenommen und verarbeitet. PAP-Peptide, die an Proteinen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) angelagert werden, werden auf der APC-Oberfläche für die Bindung an den T-Zell-Rezeptor präsentiert. Die Fähigkeit der APC zur T-Zell-Aktivierung wurde unter Verwendung von T-Zell-Hybridomen spezifisch für PAP-Epitome nachgewiesen [26].

3) Humorale und zell-vermittelte Immunantwort: Nach Sipuleucel-T Verabreichung wurden antigen-spezifische Antworten auf das Fusionsprotein und PAP in vivo durch Antikörperreaktionen, T-Zell-Proliferation und Interferon- γ ELISPOT-Test (Enzyme Linked Immunosorbent Spot Assay) nachgewiesen [23]. Der Nachweis, dass diese Reaktionen im Verlauf der Therapie auftreten, wird durch erhöhte Akkumulation von Zytokinen und verbesserte APC-Aktivierung während der Herstellung der zweiten und dritten Dosis Sipuleucel-T, zwei beziehungsweise vier Wochen nach der ersten Verabreichung, erbracht. Antigen-spezifische periphere Immunantworten werden 6 bis 14 Wochen nach Sipuleucel T-Verabreichung festgestellt und Immunreaktionen sind immer noch 26 Wochen nach Verabreichung nachweisbar [25].

Die Migration der T-Zellen an die Tumorstelle(n) („Homing“) in den Wochen nach Verabreichung von Sipuleucel-T stützt den vorgeschlagenen Wirkmechanismus. Eine Studie mit Männern mit einem lokalen Prostatakarzinom, die Sipuleucel-T als neoadjuvante Therapie sechs bis sieben Wochen vor einer radikalen Prostatektomie erhalten hatten, wies eine therapieinduzierte zelluläre Immunantwort an der Tumorstelle nach. Die im Grenzbereich von Tumorgewebe und normalem Gewebe beobachteten lymphozytären Infiltrate waren in den Prostatektomie-Gewebeproben sehr viel stärker ausgeprägt als in den Gewebeproben unbehandelter Probanden [27].

Insgesamt zeigen diese Daten die breite Aktivierung des Immunsystems durch Sipuleucel-T über Wochen bis Monate nach der Behandlung. Die Kinetik und die nachgewiesene immunologische Prime-Boost-Beziehung ähneln klassischen Impfreaktionen und entsprechen der ausgereiften Antitumorreaktion, deren vollständige Entwicklung einige Zeit in Anspruch nimmt. Abbildung 2-2 zeigt den vorgeschlagenen Wirkmechanismus von Sipuleucel-T.



APC: Antigen-Presenting Cell (antigenpräsentierende Zelle); PAP: Prostatic Acid Phosphatase (Prostata-spezifische saure Phosphatase); PAP-GM-CSF: Prostatic Acid Phosphatase fused with Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor (Prostata-spezifische saure Phosphatase verbunden mit Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor)

Abbildung 2-2: Vorgeschlagener Wirkmechanismus von Sipuleucel-T

(Quelle: Dendreon (Frohlich 2012) [23])

In den klinischen Phase-III-Studien zu Sipuleucel-T bestand eine signifikante Korrelation zwischen den kumulativen Produktparametern (APC-Zahl, APC-Aktivierung und Gesamtzahl kernhaltiger Zellen) und dem Gesamtüberleben [25]. Das Auftreten einer antigenspezifischen zellulären oder humoralen Immunreaktion (nur in IMPACT [D9902B] gemessen) korrelierte ebenfalls signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben. Die Korrelation zwischen den Produktparametern sowie der Immunreaktion im peripheren Blut und dem Gesamtüberleben zeigt die biologische Bedeutung dieser Marker. Die vorliegenden Ergebnisse belegen daher, dass die von Sipuleucel-T hervorgerufene Immunreaktion zum Überlebensvorteil durch die Behandlung beiträgt [25].

Kinetik der Immuntherapie bei Prostatakarzinom

Im Gegensatz zur nachgewiesenen Verlängerung des Gesamtüberlebens war in den klinischen Studien zu Sipuleucel-T kein Effekt auf die Zeit bis zur objektiven Tumorprogression gemäß regelmäßigen computertomographischen (CT) und knochenszintigraphischen Untersuchungen feststellbar [11,28]. Die mediane Zeit bis zur objektiven Tumorprogression betrug etwa 14 Wochen. Der beobachtete Langzeitüberlebensvorteil ohne gleichzeitigen Effekt auf die objektive Tumorprogression steht im Einklang mit dem einzigartigen Wirkmechanismus von Sipuleucel-T. Anders als eine Chemotherapie und Hormontherapien wirkt Sipuleucel-T nicht

direkt am Tumor und hat keine unmittelbar zytotoxischen Effekte. Stattdessen aktiviert Sipuleucel-T eine sich über Wochen bis Monate entwickelnde anhaltende Immunreaktion. Wichtig ist, dass die Entwicklung der Immunreaktion einige Zeit dauert und die Tumorprogression bei mHRPC (Metastasierendem hormon-rezidivierendem Prostatakarzinom) rasch einsetzen kann, so dass möglicherweise röntgenologisch eine Tumorprogression nachweisbar ist, während sich die Immunreaktion noch in der Entwicklung befindet (Abbildung 2-3) [29].

Antigenspezifische Immunreaktionen werden durch aktivierte APC, die auf ihrer Zelloberfläche Antigene präsentieren, eingeleitet. Die APC-Aktivierung erfolgt während des Herstellungsprozesses von Sipuleucel-T und wird durch Hochregulation von co-stimulierenden Molekülen, einschließlich CD54, auf der Zelloberfläche nachgewiesen (Abbildung 2-3 A). Die Antigenaufnahme tritt auch während der Herstellung auf und wird durch die Fähigkeit der Produkt-APC, Antigen-spezifische T-Zell-Hybridom-Zelllinien zu aktivieren, nachgewiesen. Nach Verabreichung von Sipuleucel-T wirken die aktivierten APC auf die antigenspezifischen T- und B-Lymphozyten ein, deren Reifung und Proliferation wiederum Voraussetzung für eine nachweisbare zelluläre und humorale Immunreaktion in der Peripherie ist (Abbildung 2-3 B). Diese Reaktionen und die APC-Aktivierung korrelieren mit dem Gesamtüberleben [25]. Damit die von Sipuleucel-T hervorgerufene Antitumor-Immunreaktion klinisch von Bedeutung ist, müssen die Immuneffektorzellen letztlich zum Sitz des Tumors migrieren und dort akkumulieren. Dies ließ sich in der Untersuchung zur neoadjuvanten Therapie beobachten (Abbildung 2-3 C) [27]. Die genaue Kinetik einer Immunreaktion fällt bei verschiedenen Patienten unterschiedlich aus. Die Datenlage spricht jedoch dafür, dass sich die Reifungsphase größtenteils mit der medianen Zeitdauer bis zur Tumorprogression von 14 bis 15 Wochen, wie sie in klinischen Studien beobachtet wurde, überschneidet. Infolgedessen kann es zu einer röntgenologisch nachweisbaren Tumorprogression kommen, bevor die Immunreaktion einen Effekt auf das Tumorstadium haben konnte [29,30]. Daher ist das über Monate bis Jahre auftretende Gesamtüberleben der am besten geeignete patientenrelevante Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer immunbasierten Therapie.

Es ist beachtenswert, dass Untersuchungen zu einer anderen Immuntherapie, dem T-Zell-Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab, vergleichbare Ergebnisse lieferten: Ipilimumab wurde in einer klinischen Phase-III-Studie als Monotherapie zur Behandlung eines metastasierten Melanoms untersucht. Die Studie zeigte einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil, jedoch keine Auswirkungen auf die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens [13].

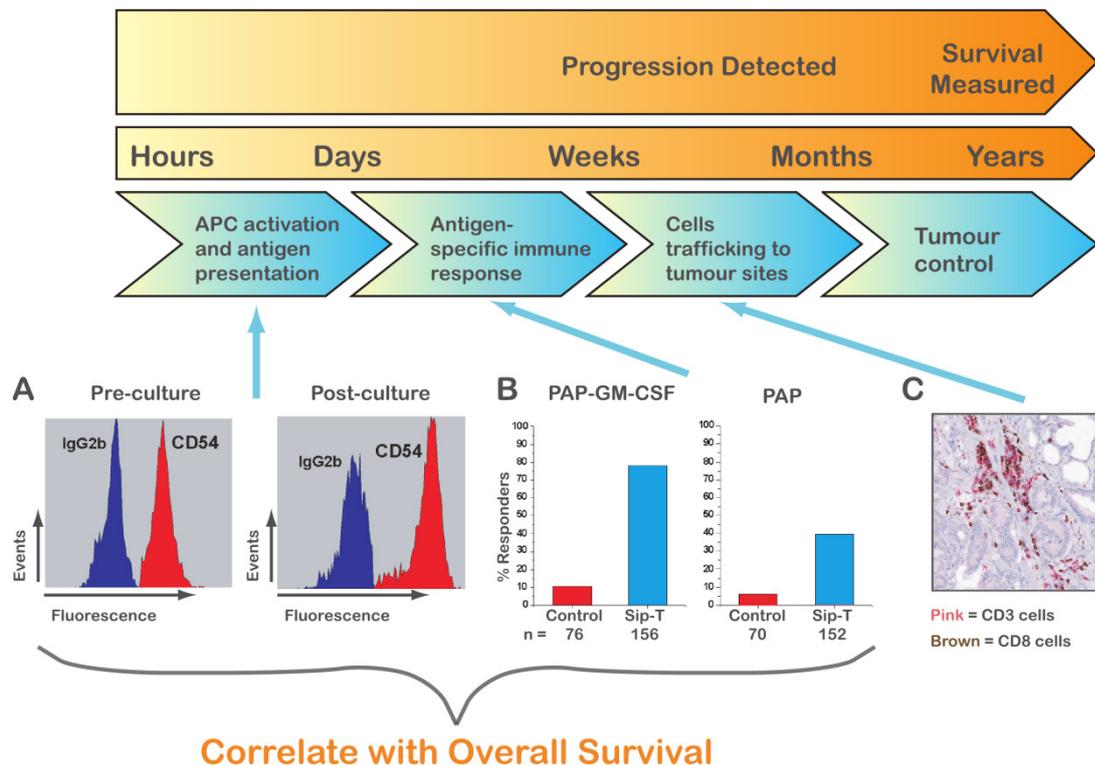


Schaubild A: Die APC-Aktivierung – gemessen anhand der Hochregulation der CD54-Expression– nach Inkubation mit PAP-GM-CSF während des Herstellungsprozesses von Sipuleucel-T. Die Zellen wurden vor und nach der Inkubation mit Phycoerythrin-konjugiertem Anti-CD54 gefärbt (rote Maxima) und mittels Durchflusszytometrie gemessen (BD FACSAria; 200.000 aufgenommene Ereignisse). Die blauen Maxima entsprechen der Färbung, die durch Isotyp-gematchte fluoreszenzmarkierte Antikörper erhalten wurde; Schaubild B: Die Infusion von Sipuleucel-T führt zu einer gesteigerten Immunreaktion auf PAP-GM-CSF und PAP. Die Abbildung zeigt den Anteil an Probanden in der IMPACT-Studie, bei denen es in den Assays für antigenspezifische Antikörper (ELISA), IFN γ ELISPOT oder T-Zellproliferation zu einer Überschreitung des Reaktionsschwellenwerts kam;¹ $p < 0,001$ für Sipuleucel-T vs. Kontrolle; Schaubild C: Immunhistochemische Analyse der Immuneffektoren in einem radikalen Prostatektomiepräparat nach neoadjuvanter Therapie mit Sipuleucel-T. Die Abbildung zeigt die repräsentative digitale Mikroaufnahme von einem Gewebeschnitt eines radikalen Prostatektomiepräparats, der auf CD3- (rosa) und CD8- (braun) exprimierende T-Zellen im Grenzbereich zwischen Tumor und Prostata untersucht wurde (Aperio ScanScope XT, 20-fache Vergrößerung).

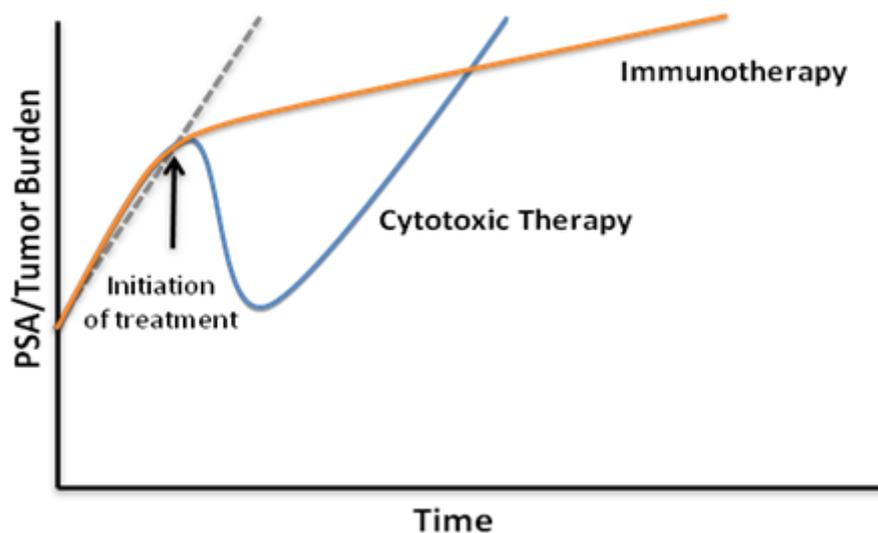
APC: Antigen-presenting Cell (antigenpräsentierende Zelle); CD3: Cluster of Differentiation 3; CD8: Cluster of Differentiation 8; CD54: Cluster of Differentiation 54; IgG2b: Immunglobulin G Typ 2b; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PAP: Prostatic Acid Phosphatase (prostataspezifische saure Phosphatase); PAP-GM-CSF: Prostatic Antigen Phosphatase fused with Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor; Sip-T: Sipuleucel-T.

Abbildung 2-3: Sipuleucel-T aktiviert eine anhaltende Antitumorreaktion, die sich über Wochen bis Monate entwickelt

(Quellen: Schaubild A: Sheik 2008 [26]; Schaubild B: Sheik 2013 [25]; Schaubild C: Fong 2012 [31])

ⁱ Die Bestimmung der Immunreaktion erfolgte bei Studienbeginn (Woche 0) sowie 6, 14 und 26 Wochen nach der ersten Infusion des Präparats in einer Untergruppe von Patienten der IMPACT-Studie. Der positive Schwellenwert für die Antikörperreaktion war definiert als ein Titer >400 . Der Schwellenwert für T-Zellproliferation-Responder war definiert als ein SI >12 für das PAP-GM-CSF-Antigen und >8 für das PAP-Antigen. Eine positive IFN γ ELISPOT-Reaktion war definiert als >10 Spots für das PAP-GM-CSF-Antigen und >40 Spots für das PAP-Antigen pro 3×10^5 mononukleäre Zellen im peripheren Blut.

Ein mangelnder Effekt auf die Zeit bis zur Tumorprogression entspricht auch den Ergebnissen, die am Nationalen Krebsforschungsinstitut der USA (US National Cancer Institute) gewonnen wurden. Die Überprüfung der dort durchgeführten klinischen Studien zum Prostatakarzinom zeigte, dass es bei Patienten, die mit einer aktiven Immuntherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, unter der Immuntherapiebehandlung nicht sofort zu einer Veränderung von Tumorwachstum und PSA-Kinetik kam. Die Zeit bis zum Tod war bei diesen Patienten jedoch länger als die von Modellen vorhergesagten Werte oder die bei Patienten unter zytotoxischer Therapie beobachteten Werte. (Abbildung 2-4) [29].



PSA: Prostataspezifisches Antigen

Abbildung 2-4: Modell der Immuntherapie-Kinetik bei Prostatakarzinom

(Quelle: Madan 2010 [29])

Sipuleucel-T repräsentiert als aktives Immuntherapeutikum einen Paradigmenwechsel bei der Behandlung von Prostatakrebs, denn hier wird das Immunsystem des Patienten dazu angeregt, nicht nur eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort zu erzeugen, sondern diese sogar in das immunologische Gedächtnis zu übernehmen [2]. Sipuleucel-T ist das erste und einzige Arzneimittel gegen mCRPC (Metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom), bei dem es sich weder um eine Chemotherapie noch um eine gegen den Androgenrezeptor gerichtete Hormontherapie handelt.

Ein wichtiger Aspekt ist, dass Patienten mit einer niedrigeren Krebsbelastung, bei denen es in geringerem Umfang zu einer systemischen und die Mikroumgebung des Tumors betreffenden Immunsuppression [32,33] kommt, unter Umständen einen größeren Nutzen aus einer

Immuntherapie ziehen können. Wie in Abbildung 2-4 dargestellt, könnten Patienten, die Sipuleucel-T zu einem frühen Zeitpunkt der metastasierenden Erkrankung erhalten, möglicherweise eine günstigere Reaktion zeigen als solche, bei denen die Therapie erst später begonnen wird [2].

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.

Aufgrund limitierter Behandlungsmöglichkeiten im Stadium des asymptomatischen oder minimal symptomatischen mCRPC hat der G-BA in erster Linie das abwartende Vorgehen in Verbindung mit der Fortsetzung einer konventionellen Androgenentzugstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, eine Strategie, bei der erst bei einer symptomatischen Progression palliativ behandelt wird. In Deutschland zugelassene Optionen zur medikamentösen antihormonellen Behandlung sind GnRH- (Gonadotropin-Releasing Hormon) Antagonisten, LHRH- (Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon) Analoga, nichtsteroidale und steroidale Antiandrogene sowie Abirateronacetat. Zur unterstützenden Therapie können außerdem Glukokortikoide verabreicht werden [34]. Eine Chemotherapie wird in der Regel erst bei auftretender Symptomatik in Erwägung gezogen. Im Folgenden erfolgt eine Einordnung der Wirkmechanismen der im Anwendungsgebiet gängigen Behandlungsoptionen.

Therapien, die während oder nach einer Chemotherapie indiziert sind (Cabazitaxel und Enzalutamid), liegen ausserhalb des Anwendungsgebiet von Sipuleucel-T und finden aus diesem Grund keine Berücksichtigung.

Fortsetzung der klassischen Androgenentzugstherapie (ADT)

Gemäß den Leitlinien des Europäischen Verbands der Urologen (EAU) aus dem Jahr 2013 [35] und denjenigen der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 2011 [36] kann für Patienten mit fortschreitender Erkrankung unter Hormonsenkung, die keine Beschwerden haben, **Abwarten unter dem bisherigen Androgenentzug erwogen werden**. Die Wirkung der klassischen ADT-Substanzen beruht entweder auf einer Unterdrückung der Androgensekretion in den Testikeln oder einer Hemmung der Wirkung zirkulierender Androgene durch Blockade der Androgenrezeptoren auf den Prostatakrebszellen [35]. Die primäre ADT durch Verabreichung langwirksamer LHRH-Analoga oder -Antagonisten (siehe unten) gilt bisher beim metastasierenden Prostatakarzinom als Therapiestandard [35]. Allerdings ist nach Entwicklung eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) kein Überlebensvorteil für die klassische Hormonbehandlung belegt.

Am häufigsten werden zur ADT bei Prostatakrebs im fortgeschrittenen Stadium **synthetische LHRH-Analoga**, die als langwirksame LHRH-Agonisten konzipiert sind, eingesetzt [35,37]. Zu diesen Wirkstoffen gehören Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin und Buserelin [38-41]. LHRH-Analoga stimulieren die LHRH-Rezeptoren in der Hypophyse und führen zu einem vorübergehenden Anstieg bei der Ausschüttung von LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon), der den Testosteronspiegel 2 bis 3 Tage nach der Verabreichung stark ansteigen lässt und ein ‚Flare-up Phänomen‘ hervorruft, das etwa eine Woche anhält [35]. Bei längerer Exposition bewirken LHRH-Agonisten eine Herunterregulierung der LHRH-Rezeptoren und unterdrücken die Sekretion von LH und FSH in der Hypophyse, wodurch die Testosteronproduktion wieder absinkt. Hierdurch wird bei den meisten Patienten der Androgenspiegel innerhalb von 2 bis 4 Wochen auf Kastrationsniveau abgesenkt. Allerdings können bei ungefähr 10 % der Betroffenen durch eine Behandlung mit LHRH-Analoga keine Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau erzielt werden [35]. Bei Patienten mit metastasierendem Prostatakrebs und hohem Risiko einer Steigerung des Tumorwachstums durch den vorübergehenden Anstieg der Testosteronspiegel ist eine Monotherapie mit LHRH-Analoga sogar kontraindiziert [35].

LHRH-Antagonisten (auch als GnRH-Antagonisten bezeichnet) können ebenfalls zur Absenkung der Testosteronspiegel angewandt werden. Sie blockieren die LHRH-Rezeptoren in der Hypophyse und bewirken so eine Absenkung der LH-, FSH- und Testosteronspiegel. Aufgrund dieses Wirkmechanismus bleibt der ‚Testosteronschub‘ bei Prostatakrebspatienten aus, der für LHRH-Analoga beschrieben ist [35]. Degarelix und Abarelix sind selektive LHRH-Antagonisten, die kompetitiv und reversibel an die hypophysären LHRH-Rezeptoren ankoppeln; diese Arzneimittel sind zurzeit nur für die Behandlung eines hormonabhängigen Prostatakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium, nicht aber bei CRPC indiziert [42,43].

Ein weiterer Therapieansatz für den Androgenentzug bei Prostatakrebspatienten ist eine Behandlung mit **Antiandrogenen** [35]. Diese hemmen die Wirkung zirkulierender Androgene durch einen Wettbewerb auf dem Niveau der Androgenrezeptoren [35]. Zur Therapie von Prostatakrebs stehen außerdem *steroidale Antiandrogene* (Cyproteronacetat, Megestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat) zur Verfügung. Dabei handelt es sich um synthetische Derivate des Hydroxyprogesterons; ihr Wirkmechanismus beruht in erster Linie auf der Absenkung der Testosteronspiegel [35,44]. Allerdings ist eine Monotherapie mit diesen Wirkstoffen nicht die Regel, da steroidale Antiandrogene im Vergleich zu Goserelin zu einem signifikant geringerem Überleben geführt haben [24]. *Nichtsteroidale Antiandrogene* (Nilutamid, Bicalutamid, Flutamid) sind Arzneimittel zur oralen Verabreichung, die den Androgenrezeptor blockieren [45-47]. Sie unterdrücken die Sekretion von Testosteron nicht.

Eine Antiandrogentherapie kann mit einer chirurgischen Kastration (Orchiektomie) oder einem Wirkstoff kombiniert werden, der die Androgensekretion in den Testikeln unterdrückt. Dieser Ansatz wird als **komplette Androgenblockade** (CAB; auch kombinierte Androgenblockade) bezeichnet [35,47]. Eine CAB zielt auf eine besonders effektive ADT ab, indem

nicht nur die Androgenproduktion in den Hoden ausgeschaltet, sondern auch die stimulierende Wirkung der restlichen, in den Nebennieren gebildeten Androgene auf die Prostatazellen blockiert wird [35]. Allerdings scheint eine CAB gegenüber einer ADT durch eine Monotherapie oder einer Orchiektomie allein kaum einen zusätzlichen klinischen Nutzen zu bringen [35].

Sekundäre Hormonmanipulation

Bei mCRPC-Patienten, die keine oder nur geringe Beschwerden haben, kann vor der Einleitung einer systemischen Chemotherapie eine sekundäre Androgendeprivation mit **Abirateronacetat**, kombiniert mit Prednison oder Prednisolon, in Erwägung gezogen werden [48]. Abirateronacetat wird *in vivo* zu Abirateron umgewandelt, einem irreversiblen Inhibitor des mikrosomalen Enzyms Cytochrom P17 (CYP-17), das an der Testosteronproduktion beteiligt ist [48,49]. Abirateron wirkt als selektiver Inhibitor der Androgenbiosynthese in den Testikeln, den Nebennieren und den Prostatakrebszellen [48,49]. Somit stellt Abirateron eine Weiterentwicklung der ADT dar, die auch als ‚Hyperkastration‘ bezeichnet wird [50]. Infolge der Inhibition von CYP-17 hemmt Abirateron nicht nur die Androgensynthese, sondern auch die Produktion of Glucocorticoiden, wodurch es zu einem Anstieg beim Corticotropin und einem Überschuss an Mineralocorticoiden kommt. Aus diesem Grund wird Prednison zusammen mit Abirateronacetat verabreicht [48]. Ferner besteht aufgrund des Metabolismus durch die Enzyme der Cytochrom P450-Familie die Möglichkeit für Arzneimittel-Wechselwirkungen mit allgemein üblichen Arzneimitteln, da Abirateronacetat sowohl ein starker Enzym-Inhibitor als auch ein Enzym-Substrat ist. Es kann zu einer erhöhten Aufnahme von häufig verwendeten Arzneimitteln führen, während andere Arzneimittel die Aufnahme von Abirateronacetat beeinflussen können. Zusätzlich erhöht die gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Absorption von Abirateronacetat deutlich weswegen es nicht zusammen mit der Nahrung eingenommen werden sollte. Aufgrund der mit Abirateronacetat assoziierten erhöhten Risiken (schwerwiegende Herzinsuffizienz, Nebennierenrindeninsuffizienz und Hepatotoxizität) ist während der Therapie eine engmaschige Überwachung erforderlich [48,51].

Zytotoxische Chemotherapie

Die aktuellen Leitlinien, einschließlich derjenigen, die von der EAU und der Deutschen Krebsgesellschaft herausgegeben wurden, sehen bisher bei einem mCRPC die Möglichkeit einer systemischen Chemotherapie vor [35,36,52-54]. In allen Leitlinien wird jedoch betont, dass bei asymptomatischen Patienten die Entscheidung hinsichtlich des Beginns einer Therapie, anders als bei symptomatischen Erkrankungen, bei denen eine Chemotherapie unverzüglich einzuleiten ist, individuell getroffen werden muss. Es gibt keine wissenschaftlichen Anhaltspunkte für bessere Überlebenschancen im Vergleich zu einer sofortigen Einleitung einer Chemotherapie beim ersten Auftreten von Symptomen [35,36].

Docetaxel gehört unter den Anti-Tumor-Mitteln zur Wirkstoffklasse der Taxane, die die Zellteilungsfähigkeit beeinträchtigen und Zellen an der Fortpflanzung hindern können, indem sie Tubulin binden und stabilisieren [49,55]. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist für die Behandlung von Patienten mit mCRPC indiziert [56]. Dieser zytotoxische Wirkstoff stellt zurzeit den Grundpfeiler der Behandlung von chemotherapie-naiven Männern mit symptomatischer metastasierender Erkrankung in einem guten Allgemeinzustand dar [50,56]. Allerdings ist es in Anbetracht der erheblichen Verträglichkeits- und Sicherheitsprobleme [56,57] nicht belegt, dass die Ergebnisse bei mCRPC durch die Einleitung einer Docetaxel-Behandlung vor dem Auftreten erheblicher Beschwerden verbessert werden [24,53].

Bei einer zytotoxischen Chemotherapie mit Docetaxel sind die Risiken einer behandlungsbedingten Mortalität und schwerer Neutropenie sowie von Überempfindlichkeitsreaktionen und Flüssigkeitsretention deutlich erhöht [58]. Um den Schweregrad einer Flüssigkeitsretention und von Überempfindlichkeitsreaktionen abzumildern, wird eine Prämedikation mit Dexamethason empfohlen [58]. Darüber hinaus können unter Docetaxel eine akute myeloische Leukämie, Hautreaktionen, neurologische Reaktionen (wie Parästhesie, Dysästhesie und Schmerzen) und Asthenie auftreten [58]. Aufgrund des Risikos spezifischer Nebenwirkungen sind zu Beginn jedes Behandlungszyklus mit Docetaxel und in regelmäßigen Abständen Blutbilduntersuchungen erforderlich. Da Docetaxel von dem Enzym Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) verstoffwechselt wird [56], können Inhibitoren von CYP 3A4 (z. B. Azol-Antimykotika, Ritonavir, Clarithromycin, Telithromycin) das Risiko einer Docetaxel-bedingten Toxizität erhöhen bzw. deren Schweregrad verstärken [56].

Aktive Immuntherapie

Sipuleucel-T repräsentiert als aktives Immuntherapeutikum einen Paradigmenwechsel bei der Behandlung von Prostatakrebs, denn hier wird das Immunsystem des Patienten dazu angeregt, nicht nur eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort zu erzeugen, sondern diese sogar in das immunologische Gedächtnis zu übernehmen [2]. Sipuleucel-T ist das erste und einzige Arzneimittel gegen mCRPC, bei dem es sich weder um eine Chemotherapie noch um eine gegen den Androgenrezeptor gerichtete Hormontherapie handelt.

Anders als eine Antiandrogentherapie oder zytotoxisch wirksame Substanzen ist eine Immuntherapie dafür ausgelegt, das Immunsystem zu stärken oder es wieder in die Lage zu versetzen, Krebs zu bekämpfen. Therapeutische Krebsimpfstoffe ahmen die wichtigsten Merkmale der natürlichen Immunantwort eines Patienten nach und können eine dauerhafte Reaktion bewirken [10-12]. Die Wirkung einer Immuntherapie setzt zwar anfänglich mit Verzögerung ein, aber sie kann das Tumorwachstum mit der Zeit verlangsamen und das Gesamtüberleben verlängern (wie zuvor in Abbildung 2-1 dargestellt) [2,10-13]. Aufgrund des verzögerten Ansprechens wird davon ausgegangen, dass eine Immuntherapie möglicherweise besser für Patienten mit geringerer Tumorlast geeignet ist [14,15]. Da eine

Immuntherapie einen anderen mechanistischen Ansatz verwendet als herkömmliche Wirkstoffe, könnte sie mit anderen Therapien synergistisch wirken [16,17].

Ein wichtiger Aspekt ist, dass Patienten mit einer niedrigeren Krebsbelastung, bei denen es in geringerem Umfang zu einer systemischen und die Mikroumgebung des Tumors betreffenden Immunsuppression [32,33] kommt, unter Umständen einen größeren Nutzen aus einer Immuntherapie ziehen können. Wie oben gezeigt (Abbildung 2-1), könnten Patienten, die Sipuleucel-T zu einem frühen Zeitpunkt der metastasierenden Erkrankung erhalten, möglicherweise eine günstigere Reaktion zeigen als solche, bei denen die Therapie erst später begonnen wird [2]. Der Wirkmechanismus von Sipuleucel-T schließt Folgetherapien nicht aus [35].

Wie aus dem EPAR (European Public Assessment Report) für Sipuleucel-T hervorgeht, bewertet der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA das Risiko-Nutzen-Profil von Sipuleucel-T als günstig für die Behandlung des asymptomatischen oder nur minimal symptomatischen metastasierenden (ohne viszerale Metastasen) CRPC bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist [59]. In dem Bericht wird außerdem darauf hingewiesen, dass Sipuleucel-T „als weniger toxisch bewertet wird als andere Therapeutika (Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel und Cabazitaxel), die derzeit zur Behandlung von Patienten mit mCRPC zugelassen sind“.ⁱⁱ

Somit steht Sipuleucel-T für einen Entwicklungssprung beim aktuellen Behandlungsparadigma, indem es eine patientenspezifische, gut verträgliche und wirksame Therapie ermöglicht, die das Leben von Patienten mit mCRPC, die keine oder nur milde Symptome haben, verlängert.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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].

ⁱⁱ Enzalutamid und Cabazitaxel sind für mCRPC nur post-Docetaxel indiziert.[60,61]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: 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
Provence ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Nein	06.09.2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Provence[®] entnommen [22].

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 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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 2-4 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.

2.3 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 zu Sipuleucel-T sowie Angaben zum Anwendungsgebiet und Zulassungsstatus wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Sipuleucel-T entnommen [22].

Angaben zum Wirkmechanismus von Sipuleucel-T und anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel entstammen den Fachinformationen bzw. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der jeweiligen Medikamente, öffentlich zugänglichen Publikationen und Quellen sowie unternehmensinternen Dokumenten (siehe Referenzliste).

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. *Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. Nat Rev Immunol 2006;6(11):836-48.*
2. *Gulley JL, Madan RA, Heery CR. Therapeutic vaccines and immunotherapy in castration-resistant prostate cancer: current progress and clinical applications. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013;2013:166-70.*
3. *Hammarlund E, Lewis MW, Hansen SG, Strelow LI, Nelson JA, Sexton GJ et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. Nat Med 2003;9(9):1131-7.*
4. *Reinhardt RL, Khoruts A, Merica R, Zell T, Jenkins MK. Visualizing the generation of memory CD4 T cells in the whole body. Nature 2001;410(6824):101-5.*

5. *Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, Nishikawa H, Qian F et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(51):18538-43.*
6. *Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 2003;348(3):203-13.*
7. *van Houdt IS, Sluijter BJ, Moesbergen LM, Vos WM, de Gruijl TD, Molenkamp BG et al. Favorable outcome in clinically stage II melanoma patients is associated with the presence of activated tumor infiltrating T-lymphocytes and preserved MHC class I antigen expression. Int J Cancer 2008;123(3):609-15.*
8. *Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 2006;313(5795):1960-4.*
9. *Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. Annu Rev Immunol 2004;22:329-60.*
10. *Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. Journal of Clinical Oncology 2010;28(7):1099-105.*
11. *Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363(5):411-22.*
12. *Stein WD, Gulley JL, Schlom J, Madan RA, Dahut W, Figg WD et al. Tumor regression and growth rates determined in five intramural NCI prostate cancer trials: the growth rate constant as an indicator of therapeutic efficacy. Clin Cancer Res 2011;17(4):907-17.*
13. *Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363(8):711-23.*
14. *Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(5):309-35.*
15. *Risk M, Corman JM. The role of immunotherapy in prostate cancer: an overview of current approaches in development. Rev Urol 2009;11(1):16-27.*
16. *Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344(11):783-92.*

17. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
18. Dendreon Corporation. Cancer immunotherapy: fundamental concepts and emerging role [Online]. In: Dendreon Corporation. 04.2013 [Zugriff am 03.10.2013]. URL: http://www.fightcancerwithimmunotherapy.com/PDF/ONC_Monograph_Revised_CY_4_4_Final3.pdf.
19. Valone FH, Small E, MacKenzie M, Burch P, Lacy M, Peshwa MV et al. Dendritic cell-based treatment of cancer: closing in on a cellular therapy. *Cancer J* 2001;7 Suppl 2:S53-S61.
20. Graddis TJ, McMahan CJ, Tamman J, Page KJ, Trager JB. Prostatic acid phosphatase expression in human tissues. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4(3):295-306.
21. Haines AM, Larkin SE, Richardson AP, Stirling RW, Heyderman E. A novel hybridoma antibody (PASE/4LJ) to human prostatic acid phosphatase suitable for immunohistochemistry. *Br J Cancer* 1989;60(6):887-92.
22. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Provenge [Online]. In: European Medicines Agency. 03.10.2013 [Zugriff am 18.03.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf.
23. Frohlich MW. Sipuleucel-T for the treatment of advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 2012;39(3):245-52.
24. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(4):572-83.
25. Sheikh NA, Petrylak D, Kantoff PW, Dela RC, Stewart FP, Kuan LY et al. Sipuleucel-T immune parameters correlate with survival: an analysis of the randomized phase 3 clinical trials in men with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(1):137-47.
26. Sheikh NA, Jones LA. CD54 is a surrogate marker of antigen presenting cell activation. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57(9):1381-90.
27. Fong L, Weinberg VK, Corman JM. Immune responses in prostate tumor tissue following neoadjuvant sipuleucel-T in patients with localized prostate cancer [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30[Suppl5]:Abstr 181.
28. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115(16):3670-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

29. Madan RA, Gulley JL, Fojo T, Dahut WL. Therapeutic cancer vaccines in prostate cancer: the paradox of improved survival without changes in time to progression. *Oncologist* 2010;15(9):969-75.
30. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412-20.
31. Fong L. Neoadjuvant sipuleucel-T in patients with localized prostate cancer: immune responses in prostate tumor tissue. Posterpräsentation beim ASCO Genitourinary Cancers Symposium, 2.-4. Feb. 2012, San Francisco, CA.
32. Topfer K, Kempe S, Muller N, Schmitz M, Bachmann M, Cartellieri M et al. Tumor evasion from T cell surveillance. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:918471.
33. Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene* 2008;27(45):5904-12.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-079. 11.12.2013.
35. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J. Guidelines on prostate cancer [Online]. In: *European Association of Urology*. 03.2013 [Zugriff am 29.09.2014]. URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf.
36. 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 [Online]. In: *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.* 2011 [Zugriff am 14.03.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf.
37. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, Worsfold A, Rider A, Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol* 2013;13:58.
38. Fachinformation Pamorelin[®] LA 22,5mg (Ipsen Pharma) (Stand Februar 2013) [Online]. In: *Rote Liste*. 2013 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
39. Fachinformation Sixantone[®] 30mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel (Takeda) (Stand November 2013) [Online]. In: *Rote Liste*. 2013 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
40. Fachinformation Profact[®] Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat (APOGEPHA) (Stand Juni 2013) [Online]. In: *Rote Liste*. 2013 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
41. Fachinformation Zoladex[®] 10,8mg (AstraZeneca) (Stand April 2014) [Online]. In: *Rote Liste*. 2014 [Zugriff am 05.08.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

42. *Fachinformation Plenaxis, 100mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Speciality European Pharma Limited) (Stand Mai 2008).*
43. *Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Firmagon [Online]. In: European Medicines Agency. 09.2013 [Zugriff am 18.03.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000986/WC500023252.pdf.*
44. *Fachinformation Cyproteronacetat-GRY® 50 mg Tabletten (TEVA) (Stand Januar 2014) [Online]. In: Rote Liste. 2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.*
45. *Fachinformation Flutamid-ratiopharm 250 mg Tabletten (ratiopharm GmbH) (Stand April 2007) [Online]. In: Rote Liste. 2007 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.*
46. *Fachinformation Casodex® 50 mg Filmtabletten (AstraZeneca) (Stand August 2013) [Online]. In: Rote Liste. 2013 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.*
47. *Akaza H. Combined androgen blockade for prostate cancer: review of efficacy, safety and cost-effectiveness. Cancer Sci 2011;102(1):51-6.*
48. *Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Zytiga [Online]. In: European Medicines Agency. 28.02.2014 [Zugriff am 18.03.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf.*
49. *Sridhar SS, Freedland SJ, Gleave ME, Higano C, Mulders P, Parker C et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. European urology 2014;65(2):289-99.*
50. *Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winquist E, Hotte SJ. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013;25(7):406-30.*
51. *Janssen Biotech Inc. Prescribing information. Zytiga. 05.2014.*
52. *Horwich A, Hugosson J, de RT, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol 2013;24(5):1141-62.*
53. *Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Guide affection de longue durée - tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de la prostate. 01.2012. Report No. 30. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/lap_kc_prostate_version_pour_web_validee_031208_cg.pdf.*
54. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Prostate cancer, version 2.2013. 11.03.2013.*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

55. *European Medicines Agency. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit . Taxotere [Online]. In: European Medicines Agency. 16.02.2012 [Zugriff am 18.03.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000073/WC500035258.pdf.*
56. *Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Taxotere [Online]. In: European Medicines Agency. 11.02.2014 [Zugriff am 18.03.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf.*
57. *Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de WR, Eisenberger M, Tannock AI. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clin Cancer Res 2008;14(9):2763-7.*
58. *Sanofi-Aventis US LLC. Prescribing information. Taxotere. 05.2010.*
59. *European Medicines Agency. Assessment report: Provenge [Online]. In: European Medicines Agency. 27.06.2013 [Zugriff am 18.03.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002513/WC500151101.pdf.*
60. *Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Xtandi [Online]. In: European Medicines Agency. 02.07.2013 [Zugriff am 30.09.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf.*
61. *Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Jevtana [Online]. In: European Medicines Agency. 18.07.2013 [Zugriff am 18.03.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002018/WC500104764.pdf.*