

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (XtandiTM)

Astellas Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 18.12.2014

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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

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: Übersicht über die zur Behandlung des mCRPC eingesetzten Wirkstoffe und deren Wirkprinzipien.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Dreistufiger Wirkmechanismus von Enzalutamid (AR: Androgenrezeptor, DHEA: Dehydroepiandrosteron) (Modifiziert nach [Tran 2009]).....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierenden Faktor
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
PAP	Prostataphosphatase
P-gp	p-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure

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:	Enzalutamid
Handelsname:	Xtandi TM
ATC-Code:	L02BB04

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
07657855	EU/1/13/846/001	40 mg	112 Weichkapseln

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.

Bei Prostatakarzinomen wird durch die klassische Androgendeprivationstherapie (ADT) entweder durch die Entfernung der Hoden (chirurgische Kastration) oder durch die Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten (medikamentöse Kastration) die Testosteronproduktion in den Hoden unterdrückt. Dadurch sinkt die Konzentration des zirkulierenden Testosterons unter das sogenannte Kastrationsniveau, wodurch das androgenabhängige Tumorwachstum unterdrückt wird. Auch kann mittels Antiandrogenen, welche den Androgenrezeptor blockieren, die Wirkung von Testosteron unterbunden werden. Im Verlauf der Behandlung kommt es jedoch aufgrund verschiedener biologischer Mechanismen trotz eines Testosteronlevels unter Kastrationsniveau zu einem Fortschreiten des Tumorwachstums. [Ryan 2011] Gründe hierfür sind z. B. eine Überexpression des Androgenrezeptors, die Ausbildung von Mutationen im Androgenrezeptor oder die Bildung von *Splice*-Varianten des Androgenrezeptors, die intratumorale Androgensynthese oder eine Liganden-unabhängige Aktivierung des Androgenrezeptors. [Alva 2013, Chen 2009, Hu 2010] Schreitet das Tumorwachstum trotz Kastration fort, spricht man vom Erkrankungsstadium „kastrationsresistentes Prostatakarzinom“ (CRPC). Liegen zusätzlich Metastasen vor, wird das Stadium als „metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom“ (mCRPC) bezeichnet.

Enzalutamid ist ein Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalweges und greift an drei Stellen an (siehe Abbildung 1). Im Gegensatz zu den beiden in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen Bicalutamid und Flutamid blockiert Enzalutamid nicht nur den Androgenrezeptor, sondern hemmt zudem die Translokation des Rezeptorkomplexes in den Zellkern und reduziert im Zellkern die Bindung des Rezeptorkomplexes an die DNA sowie die Rekrutierung von für die Transkription notwendigen Co-Aktivatoren. [Scher 2012, Tran 2009] Dadurch wird die Expression Androgenrezeptor-regulierter Gene gehemmt. Die Bindung an den Androgenrezeptor erfolgt dabei mit deutlich höherer Affinität im Vergleich zu Bicalutamid.

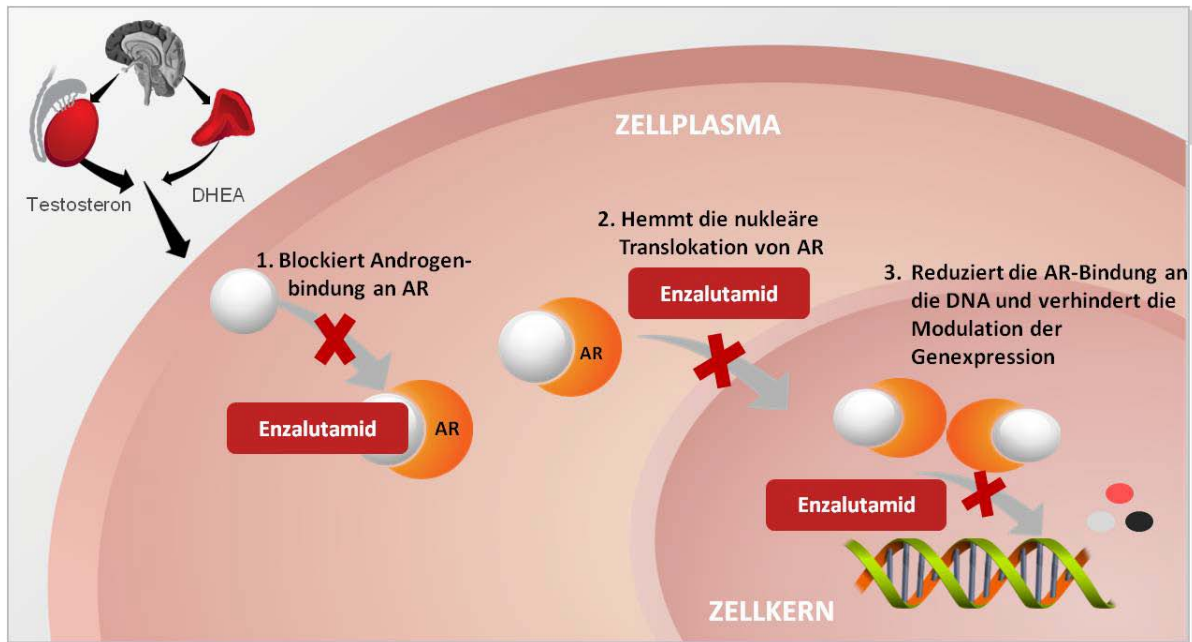


Abbildung 1: Dreistufiger Wirkmechanismus von Enzalutamid (AR: Androgenrezeptor, DHEA: Dehydroepiandrosteron) (Modifiziert nach [Tran 2009])

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Enzalutamid das Zellwachstum verlangsamt, den Zelltod induziert und zu einer Verkleinerung des Tumors führt. [Jung 2010, Scher 2010, Tran 2009] Weiterhin wurde nachgewiesen, dass Enzalutamid keine agonistische Wirkung am Androgenrezeptor entfaltet, d. h. im Laufe der Zeit nicht selbst zu einer Aktivierung des Rezeptors beiträgt, wie dies beispielsweise bei der Gabe von Bicalutamid der Fall ist. [Chen 2009, Scher 2010, Tran 2009] Zudem stellt Enzalutamid kein Substrat für die Effluxtransporter p-Glykoprotein (P-gp) und *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) dar. [Astellas Pharma GmbH 2014] Diese Transportproteine schleusen unter Energieverbrauch für die Zelle schädliche Substanzen aus der Zelle heraus. Dieser Mechanismus wird häufig von Tumorzellen benutzt, um sich zu schützen, und steht daher im Zusammenhang mit der Entstehung von Resistenzen. [Zahreddine 2013]

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.

Für die Behandlung des mCRPC im Allgemeinen sind die Taxane Docetaxel und Cabazitaxel, die Antitumorantibiotika Mitoxantron und Estramustin sowie Abirateronacetat, Enzalutamid, Sipuleucel-T und Radium-223 zugelassen. [Astellas Pharma GmbH 2014, Baxter Oncology GmbH 2010, Bayer Pharma AG 2013, Dendreon UK Limited 2013, Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2014, Pfizer Pharma GmbH 2013, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013b] Für die Behandlung des asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC im Speziellen besitzen Abirateronacetat und Sipuleucel-T eine Zulassung. Für symptomatische Patienten in diesem Erkrankungsstadium ist die Gabe von Enzalutamid, Docetaxel, Abirateronacetat, Cabazitaxel oder Radium-223 zugelassen bzw. empfohlen. [Mottet 2014, Wirth 2014]

Radium-223 ist ein Alphastrahler, der sich durch Komplexbildung mit dem Knochenmineral Hydroxylapatit selektiv in die Knochensubstanz und insbesondere in der Nähe von Knochenmetastasen einbaut. Der Alphastrahler übt einen zytotoxischen Effekt durch die Freisetzung von Energie aus, die zu DNA-Doppelstrangbrüchen in den naheliegenden Tumorzellen führt. [Bayer Pharma AG 2013]

Sipuleucel-T ist eine autologe zelluläre Immuntherapie. Dabei werden dendritische Zellen durch die *ex vivo*-Kultivierung von patienteneigenen weißen Blutkörperchen mit einem Fusionsprotein, das ein Prostata-spezifisches Protein beinhaltet, erzeugt. Das Fusionsprotein (PAP-GM-CSF) besteht aus der sauren Prostataphosphatase (PAP) und dem Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierenden Faktor (GM-CSF). Durch die gemeinsame Kultivierung nehmen die weißen Blutkörperchen das Fusionsprotein auf und präsentieren Teile davon auf ihrer Oberfläche (antigenpräsentierende Zellen). Wenn diese dendritischen Zellen Patienten appliziert werden, aktivieren sie PAP-spezifische T-Zellen, die wiederum die Prostatatumorzellen attackieren. [Dendreon UK Limited 2013, Di Lorenzo 2011]

Die zytotoxisch wirkenden Taxane Docetaxel und Cabazitaxel gehören zu den Mitoseinhibitoren. Sie wirken stabilisierend auf die Mikrotubuli und verhindern deren Abbau (Depolymerisation), wodurch die Zellteilung und somit das Tumorstadium gehemmt werden. [Bilusic 2011, Extra 1993]

Estramustin ist ein Zytostatikum, welches an Mikrotubuli-assoziierte Proteine und Tubulin bindet, eine Depolymerisation der Mikrotubuli bewirkt und somit die Zellteilung und das Tumorstadium hemmt. Außerdem senkt es aufgrund seiner antiandrogenen Wirkung den Testosteronspiegel. [Auclerc 2000, National Cancer Institute at the National Institutes of Health 2013a, Pfizer Pharma GmbH 2013]

Bei Mitoxantron handelt es sich um ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum, das durch Interkalation in die DNA und Bindung an die Topoisomerase II die Zellteilung inhibiert und den Zelltod induziert. Weiterhin hemmt es das Wachstum von Blutgefäßen. [National Cancer Institute at the National Institutes of Health 2013b]

Abirateronacetat wird *in vivo* zu Abirateron, einem selektiven Inhibitor der Androgen-Biosynthese, umgewandelt. Infolge der Hemmung der beiden CYP17-Enzyme 17 α -Hydroxylase und 17,20-Lyase wird die Testosteron-Synthese gehemmt. [Ang 2009]

Enzalutamid besitzt im Vergleich zu den eingesetzten Taxanen, Estramustin, Mitoxantron, Sipuleucel-T, Radium-223 und Abirateronacetat einen abweichenden Wirkmechanismus.

Enzalutamid ist ein Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalweges und greift hier an drei Stellen an (siehe Abbildung 1). Enzalutamid blockiert erstens den Androgenrezeptor, wodurch die Bindung der natürlichen Liganden reduziert wird. Zweitens hemmt Enzalutamid die Translokation des Rezeptorkomplexes in den Zellkern und drittens reduziert es im Zellkern die Bindung des Rezeptorkomplexes an die DNA sowie die Rekrutierung von für die Transkription notwendigen Co-Aktivatoren [Scher 2012, Tran 2009], wodurch die Expression Androgenrezeptor-regulierter Gene gehemmt wird.

Eine Übersicht über die verschiedenen Wirkprinzipien der beschriebenen Therapeutika findet sich in Tabelle 2-3.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Übersicht über die zur Behandlung des mCRPC eingesetzten Wirkstoffe und deren Wirkprinzipien

	Enzalutamid (Xtandi)	Docetaxel (Taxotere)	Cabazitaxel (Jevtana)	Abirateronacetat (Zytiga)
Anwendungsgebiet(e)	<p>Zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. • Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. [Astellas Pharma GmbH 2014] 	<p>In Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormon-refraktärem metastasiertem Prostatakarzinom. [Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013b]</p>	<p>In Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormon-refraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapie-schemata vorbehandelt sind. [Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a]</p>	<p>In Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. [Janssen-Cilag GmbH 2014]
Wirkmechanismus	<p>Enzalutamid ist ein Androgenrezeptor-Signalweginhibitor, welcher an drei Punkten der Signalkaskade eingreift. Enzalutamid blockiert den Androgenrezeptor, hemmt die Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern und reduziert dessen Bindung an die DNA, wodurch die Transkription androgen-abhängiger Gene unterbunden wird. [Tran 2009]</p>	<p>Das Taxan Docetaxel fördert die Polymerisation von Tubulin und stabilisiert die Mikrotubuli. Gleichzeitig verhindert es die Depolymerisation der Mikrotubuli und hemmt damit die Zellproliferation. [Extra 1993]</p>	<p>Cabazitaxel stabilisiert als Taxan ebenso die Mikrotubuli, blockiert den Zellzyklus und führt damit zu einer Proliferationshemmung von Tumorzellen und zum Zelltod. [Bilusic 2011]</p>	<p>Abirateronacetat ist ein <i>Prodrug</i>, welches intrazellulär zum aktiven Abirateron umgewandelt wird. Als Inhibitor der Androgen-Biosynthese, hemmt es die Enzyme 17α-Hydroxylase und 17,20-Lyase aus der CYP17-Familie. In der Folge kommt es zum Erliegen der Testosteronproduktion. [Ang 2009]</p>

(Fortsetzung)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Estramustin (Estracyt®)	Mitoxantron (Onkotrone®)	Radium-223 (Xofigo)	Sipuleucel-T (Provenge)
Anwendungsgebiet(e)	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms. [Pfizer Pharma GmbH 2013]	Behandlung des fortgeschrittenen und hormonresistenten Prostatakarzinoms in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist. [Baxter Oncology GmbH 2010]	Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. [Bayer Pharma AG 2013]	Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. [Dendreon UK Limited 2013]
Wirkmechanismus	Estramustin ist ein Zytostatikum, welches den Zellzyklus und damit die Zellteilung und das Tumorstromwachstum inhibiert, indem es durch Bindung an Mikrotubuli-assoziierte Proteine und Tubulin eine Depolymerisierung der Mikrotubuli bewirkt. Außerdem besitzt es antiandrogene Eigenschaften, wodurch der Testosteronspiegel gesenkt wird. [Auclerc 2000, National Cancer Institute at the National Institutes of Health 2013a, Pfizer Pharma GmbH 2013]	Mitoxantron ist ein Antibiotikum mit zytostatischer Wirkung. Es interkaliert in die DNA und bewirkt dadurch eine Hemmung der DNA- und RNA-Synthese. Durch die Bindung an das Enzym Topoisomerase II kommt es zu Strangbrüchen und DNA-Reparaturmechanismen werden inhibiert. Dadurch bewirkt Mitoxantron eine Blockade des Zellzyklus in der G2-Phase und induziert Apoptose. Weiterhin hemmt es die Angiogenese. [Baxter Oncology GmbH 2010, National Cancer Institute at the National Institutes of Health 2013b]	Radium-223 ist ein Alphastrahler der sich durch Komplexbildung mit dem Knochenmineral Hydroxylapatit selektiv in die Knochensubstanz und insbesondere in der Nähe von Knochenmetastasen einbaut. Der Alphastrahler übt einen zytotoxischen Effekt durch die Freisetzung von Energie aus, die zu DNA-Doppelstrangbrüchen in den naheliegenden Tumorzellen führt. [Bayer Pharma AG 2013]	Sipuleucel-T ist eine autologe zelluläre Immuntherapie. Dabei werden dendritische Zellen durch die <i>ex vivo</i> -Kultivierung von patienteneigenen weißen Blutkörperchen mit einem Fusionsprotein, das ein Prostata-spezifisches Protein beinhaltet, erzeugt. Bei Applikation aktivieren diese dendritischen Zellen PAP-spezifische T-Zellen, welche die Prostata-tumorzellen attackieren. [Dendreon UK Limited 2013, Di Lorenzo 2011]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei der Behandlung mit Enzalutamid wird aufgrund des im Vergleich zu Abirateronacetat unterschiedlichen Wirkmechanismus nicht in die Kortikoid-Biosynthese eingegriffen, wodurch die Mineral- und Glucokortikoid-Produktion nicht beeinträchtigt wird. Die aus dem Wirkmechanismus von Abirateronacetat resultierende Erhöhung der Mineralkortikoid-Konzentration führt zu Nebenwirkungen wie Hypokaliämie, Bluthochdruck und Flüssigkeitsretention. [Attard 2008, Janssen-Cilag GmbH 2014]

Diesen Nebenwirkungen sowie zur Vorbeugung bzw. Minderung der zytotoxischen Effekte der Taxane wird obligat mit der Gabe von Prednisolon entgegengewirkt. [Dorff 2013, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a]

Der Wirkmechanismus sowie die Verträglichkeit von Enzalutamid machen eine obligate Gabe von Steroiden im Vergleich zu den anderen Therapiemöglichkeiten nicht erforderlich.

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
Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	nein	28.11.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der Produktinformation für Xtandi entnommen. [Astellas Pharma GmbH 2014]

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.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	21.06.2013

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 Angaben wurden der Produktinformation von Xtandi entnommen. [Astellas Pharma GmbH 2014]

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.

Die Informationen stammen aus firmeninternen Quellen, den Fachinformationen der jeweiligen Medikamente und aus weiteren Quellen, welche mittels einer zielgerichteten Freihandsuche im Internet identifiziert wurden.

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. Alva, A., Hussain, M. The changing natural history of metastatic prostate cancer. *Cancer J.* 2013; 19(1): 19-24.

2. Ang, J. E., Olmos, D., de Bono, J. S. CYP17 blockade by abiraterone: further evidence for frequent continued hormone-dependence in castration-resistant prostate cancer. *Br. J. Cancer* 2009; 100(5): 671-675.

3. Astellas Pharma GmbH. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 11.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2014.

4. Attard, G., Reid, A. H., Yap, T. A., Raynaud, F., Dowsett, M. et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(28): 4563-4571.

5. Auclerc, G., Antoine, E. C., Cajfinger, F., Brunet-Pommeyrol, A., Agazia, C. et al. Management of advanced prostate cancer. *Oncologist.* 2000; 5(1): 36-44.

6. Baxter Oncology GmbH. Onkotrone: Fachinformation [online]. Stand: 08.2010. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 17.02.2014]. 2010.

7. Bayer Pharma AG. Xofigo[®] 1000 kBq/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 29.04.2014]. 2013.

8. Bilusic, M., Dahut, W. L. Cabazitaxel: a new drug for metastatic prostate cancer. *Asian J. Androl.* 2011; 13(2): 185-186.

9. Chen, Y., Clegg, N. J., Scher, H. I. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol.* 2009; 10(10): 981-991.
10. Dendreon UK Limited. Provenge: Produktinformation [online]. Stand: 10.2013. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx_126572_de.pdf [Zugriff: 07.10.2014]. 2013.
11. Di Lorenzo, G., Buonerba, C., Kantoff, P. W. Immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8(9): 551-561.
12. Dorff, T. B., Crawford, E. D. Management and challenges of corticosteroid therapy in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ann. Oncol.* 2013; 24(1): 31-38.
13. Extra, J. M., Rousseau, F., Bruno, R., Clavel, M., Le, B. N. et al. Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion. *Cancer Res.* 1993; 53(5): 1037-1042.
14. Hu, R., Denmeade, S. R., Luo, J. Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2010; 5(5): 753-764.
15. Janssen-Cilag GmbH. ZYTIGA[®] 250mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.11.2014]. 2014.
16. Jung, M. E., Ouk, S., Yoo, D., Sawyers, C. L., Chen, C. et al. Structure-activity relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J. Med. Chem.* 2010; 53(7): 2779-2796.
17. Mottet, N., Bastian, P. J., Bellmunt, J., van den Bergh, R. C. N., Bolla, M. et al. Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2014. URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf [Zugriff: 29.04.2014]. 2014.
18. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. National Cancer Institute - Drug dictionary. Definition Estramustin [online]. URL: <http://www.cancer.gov/drugdictionary?CdrID=39235> [Zugriff: 21.06.2013]. 2013a.

19. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. National Cancer Institute - Drug dictionary. Definition Mitoxantron [online]. URL: <http://www.cancer.gov/drugdictionary?CdrID=39219> [Zugriff: 21.06.2013]. 2013b.
20. Pfizer Pharma GmbH. ESTRACYT®/ESTRACYT® 300 mg: Fachinformation [online]. Stand: 05.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 17.02.2014]. 2013.
21. Ryan, C. J., Tindall, D. J. Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(27): 3651-3658.
22. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. JEVTANA® 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 17.02.2014]. 2013a.
23. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. TAXOTERE® 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 17.02.2014]. 2013b.
24. Scher, H. I., Beer, T. M., Higano, C. S., Anand, A., Taplin, M. E. et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375(9724): 1437-1446.
25. Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M. E., Sternberg, C. N. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New Engl. J. Med.* 2012; 367(13): 1187-1197.
26. Tran, C., Ouk, S., Clegg, N. J., Chen, Y., Watson, P. A. et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324(5928): 787-790.
27. Wirth, M., Weißbach, L., Ackermann, R., Alberti, W., Albrecht, C. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, AWMF-Register-Nummer (034-022OL), Langversion 3.0 [online]. Stand: 09.2014. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_201409.pdf [Zugriff: 07.10.2014]. 2014.
28. Zahreddine, H., Borden, K. L. Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Front. Pharmacol.* 2013; 4: 28.