

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

*Abirateronacetat (Zytiga®)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.01.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	23
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	23

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....	15

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Steroid-Synthese (adaptiert nach Attard et al. (2008)) .....	7
Abbildung 2: Abirateron inhibiert die Androgenbiosynthese im Hoden, der Nebenniere und den PCa-Zellen (adaptiert nach Chen et al. (2009)).....	8
Abbildung 3: Wirkmechanismus der LHRH-Agonisten und –Antagonisten (adaptiert nach (Hoda et al., 2012); Copyright Agentur V3, Berlin) .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgen Deprivation Therapy (Androgenentzugstherapie)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP17	Cytochrom P 450 17 (17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
MAB	Maximale Androgenblockade
mCRPC	metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
PCa	Prostate Cancer (Prostatakarzinom )
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PZN	Pharmazentralnummer
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Abirateronacetat
<b>Markenname:</b>	Zytiga®
<b>ATC-Code:</b>	L02BX03

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9228147	EMA/H/C/002321/0000/001	250 mg	120 Tabletten (N3)

### 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.*

Die Entwicklung und Progression des Adenokarzinoms der Prostata, das im Folgenden als Prostatakarzinom (PCa) bezeichnet wird, wird entscheidend durch Testosteron stimuliert. Der größte Teil der im Körper zirkulierenden Androgene stammt aus dem Hoden, daneben werden aber rund 5-10% der gesamten Androgene von der Nebenniere sezerniert, die neben Testosteron auch deren Vorläufer wie Androstendion und Dehydroepiandrosteron (DHEA) sezerniert (Heidenreich et al., 2012). Außerdem können einige PCa-Zellen in der Lage sein, selbst Androgene zu produzieren oder diese Fähigkeit im Verlauf der Erkrankung erlangen (Locke et al., 2008). Auf andere Karzinome der Prostata, wie z.B. reine neuroendokrine oder kleinzellige Tumore, wird im weiteren Verlauf nicht näher eingegangen, da sie hinsichtlich der Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und der Beschreibung der Erkrankung und Therapie über den hormonellen Weg keine Rolle spielen.

Abirateronacetat, der Wirkstoff in Zytiga<sup>®</sup>, wird in vivo zu Abirateron, einem Androgenbiosynthese-Inhibitor, umgewandelt. Abirateron hemmt selektiv das Enzym 17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-Lyase (CYP17). Dieses Enzym wird im Hoden, der Nebenniere und teilweise auch in PCa-Zellen exprimiert und spielt eine Schlüsselrolle an zwei Stellen in der Androgenbiosynthese: es katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorläufer DHEA bzw. Androstendion durch 17 $\alpha$ -Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung (Abbildung 1). Unter CYP17-Inhibition kann es daher auch zu einer verringerten Produktion von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde und konsekutiv zu einem Mineralokortikoidüberschuss kommen (Barrie et al., 1994; O'Donnell et al., 2004; Montgomery et al., 2008; Cougar Biotechnology Inc., 2011; de Bono et al., 2011). Diesem Überschuss wird durch eine zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon zu Abirateronacetat entgegengewirkt.

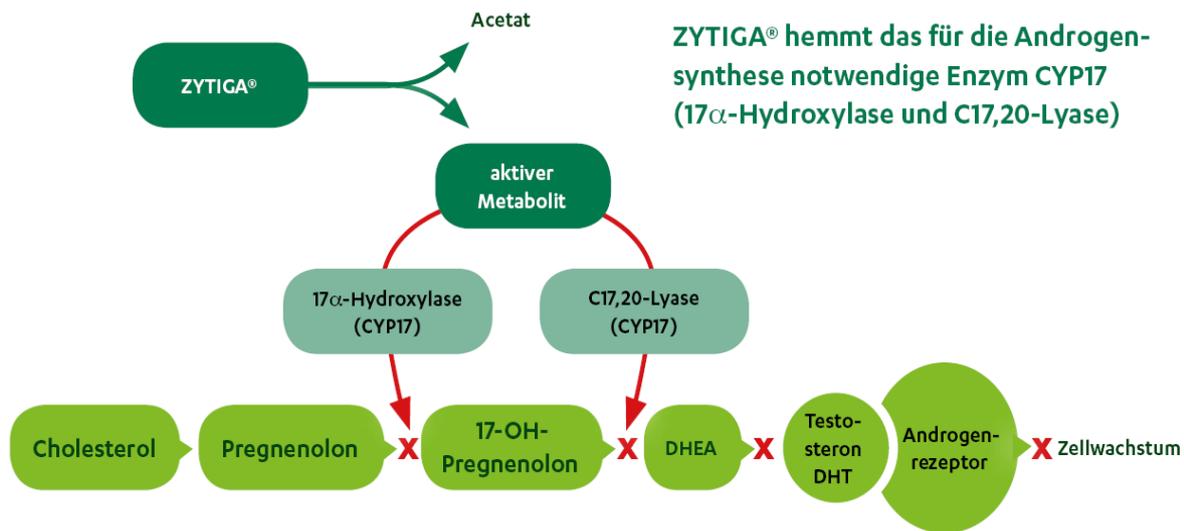


Abbildung 1: Steroid-Synthese (adaptiert nach Attard et al. (2008))

Abirateron ist ein selektiver Inhibitor des CYP17-Enzyms, der die Androgenbiosynthese in den Hoden, Nebennieren und PCa-Zellen blockiert und somit das androgenabhängige Tumorstadium verhindert (Barrie et al., 1994; O'Donnell et al., 2004; Montgomery et al., 2008). Durch den Wirkmechanismus von Abirateron, die Blockade der Androgenbiosynthese, wird neben einer Inhibition der Synthese in Hoden und Nebenniere zusätzlich auch die intratumorale Hormonproduktion blockiert (Abbildung 2) die als Ursache für ein weiteres Tumorstadium auch im kastrationsresistenten Krankheitsstadium gilt. Der Begriff der Kastrationsresistenz unterscheidet sich nach heutigem Kenntnisstand vom Begriff der Hormonrefraktarität. Dieser ist historisch bedingt, da man lange Zeit davon ausging, dass Tumore, die trotz eines sich im Kastrationsniveau befindlichen Serumtestosteronspiegels progredient sind, nicht mehr auf einen hormonellen Wirkmechanismus ansprechen und folglich hormonrefraktär sind. Prinzipiell sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Definition des Begriffes „hormonrefraktär“ insbesondere auf einer damals noch unzureichenden Kenntnis der Tumorbiologie und einer technisch nur eingeschränkt möglichen Messung der tatsächlichen Androgenspiegel beruhte. Deswegen wird heute in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr vom hormonrefraktären sondern vom kastrationsresistenten Stadium des PCa gesprochen. Im weiteren Verlauf dieses Dokumentes wird daher nur der Begriff „kastrationsresistent“ verwendet, der in der Beschreibung dieses Krankheitsstadiums gleichzusetzen ist mit der historischen Verwendung des Begriffes „hormonrefraktär“.

Ein weiteres androgenabhängiges Tumorstadium im kastrationsresistenten Stadium der Erkrankung ist möglich, da durch verschiedene Escape-Mechanismen der Tumorzelle bzw. des Androgenrezeptors auch noch bei Serumtestosteronspiegeln unterhalb von 50 ng/dL eine Aktivierung des Androgenrezeptors mit nachfolgender Signalkaskade erfolgen kann. Durch eine Therapie mit Abirateronacetat wird eine maximale Absenkung des

Serumtestosteronspiegels unter die derzeitige Nachweisgrenze erreicht und damit eine weitere androgenabhängige Progredienz des Tumors wirkungsvoll unterbrochen.

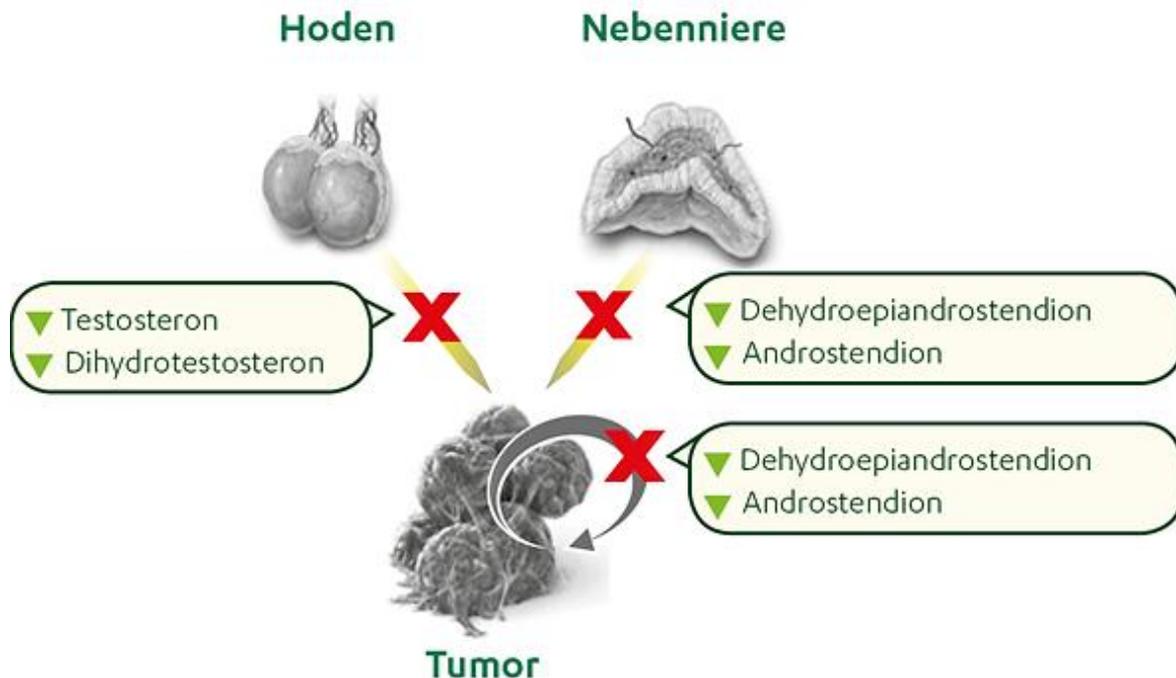


Abbildung 2: Abirateron inhibiert die Androgenbiosynthese im Hoden, der Nebenniere und den PCa-Zellen (adaptiert nach Chen et al. (2009))

Abirateronacetat ist ein neues Arzneimittel mit neuem Wirkmechanismus, das für eine Indikation mit hohem therapeutischem Bedarf und limitierten therapeutischen Optionen entwickelt wurde.

*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 primäre Androgenentzugstherapie (ADT) mit Luteinisierendem Hormon Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga führt über eine Stimulation des LHRH-Rezeptors zunächst zu einer gesteigerten Ausschüttung des Luteinisierenden Hormons (LH) aus der Hypophyse und damit auch der Testosteronausschüttung im Hoden. Die dauerhafte Gabe von LHRH-Analoga verhindert durch einen negativen Feedbackmechanismus langfristig die Sekretion von LH und dem Follikel-stimulierenden Hormon (FSH), so dass in der Folge die Testosteronproduktion des Hodens zum Erliegen kommt. Alternativ kann seit wenigen Jahren auch eine primäre

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ADT mit LHRH-Antagonisten eingesetzt werden, die über eine Blockade des LHRH-Rezeptors in der Hypophyse eine direkte Absenkung des im Hoden produzierten Testosteronspiegels bewirken. Der Wirkmechanismus der LHRH-Agonisten und -Antagonisten ist in Abbildung 3 dargestellt.

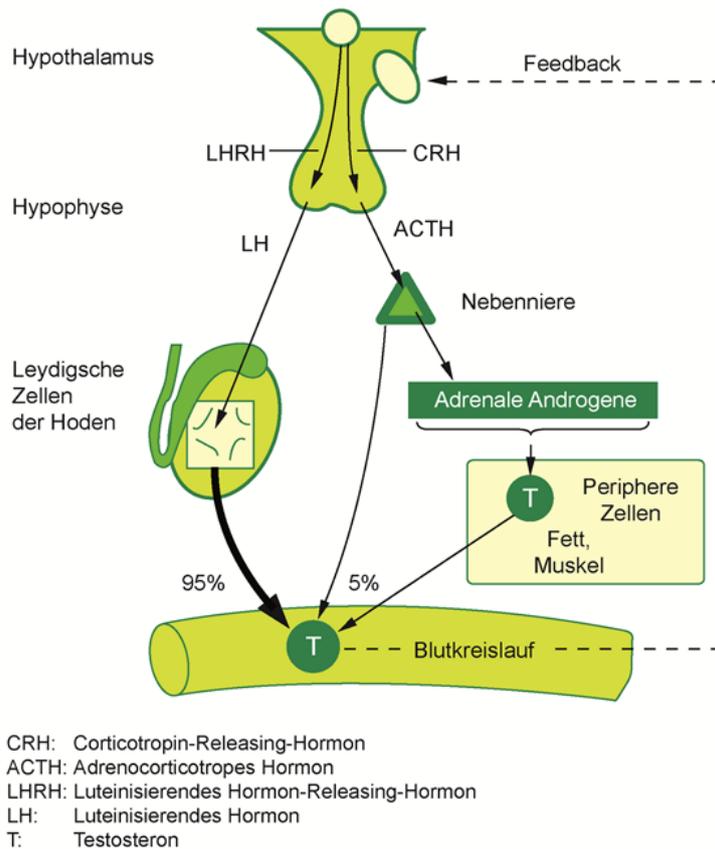


Abbildung 3: Wirkmechanismus der LHRH-Agonisten und –Antagonisten (adaptiert nach (Hoda et al., 2012); Copyright Agentur V3, Berlin)

In beiden Fällen ist das Ziel der Therapie, über diesen Signalweg eine Hemmung der Testosteronproduktion im Hoden zu bewirken, bis sich der Serumtestosteronspiegel auf Kastrationsniveau befindet. Die primäre ADT mit LHRH-Agonisten, -Antagonisten oder alternativ die chirurgische subkapsuläre Orchiektomie (Entfernung der Hoden) als weitere Möglichkeit der primären ADT senken demnach zwar die Androgenproduktion in den Hoden, wirken sich jedoch nicht auf die Androgenproduktion in der Nebenniere oder im Tumor aus (Montgomery et al., 2008; Cougar Biotechnology Inc., 2011).

Während der primären ADT gewinnen einige Tumorzellen die Fähigkeit, selbst Androgene herzustellen. Sowohl die Produktion von Testosteron durch das PCa selbst als auch die des adrenalen Gewebes kann durch die primäre ADT nicht unterdrückt werden, da diese Zellen

nicht der Signalkaskade über den LHRH-Mechanismus unterliegen (Locke et al., 2008; Montgomery et al., 2008). Eine hormonabhängige Progression des Tumors kann daher weiterhin erfolgen (Attar et al., 2009; Danila et al., 2010). Der entscheidende Vorteil der Androgenbiosynthesehemmung durch Abirateron liegt deshalb in der zusätzlichen Blockade der Androgenproduktion in den Tumorzellen und der Nebenniere und der damit verbundenen Verzögerung des Tumorwachstums.

Wird im weiteren Verlauf der Erkrankung trotz einer primären medikamentösen oder chirurgischen ADT ein erneutes Wachstum des Tumors festgestellt, erfolgt in der Regel die Erweiterung der primären ADT durch Zugabe eines den Androgenrezeptor direkt blockierenden Antiandrogens zur sog. maximalen Androgenblockade (MAB). Kommt es auch hierunter im weiteren Verlauf zu einer Progredienz, erfolgt der sog. Antiandrogenentzug, d.h. die Therapie mit dem vorher hinzugefügten Antiandrogen wird wieder beendet, wodurch ein Teil der Patienten ein erneutes Therapieansprechen zeigt, u.a. deshalb, weil Antiandrogene zusätzlich zu ihrer blockierenden Wirkung über den sog. promiskuitiven Weg auch eine aktivierende Wirkung auf den Androgenrezeptor besitzen können, die mit einem Entzug dieser Arzneimittel dann wieder teilweise rückgängig gemacht wird. Primäre ADT, Ausweitung der primären ADT zur MAB und ein der MAB nachfolgender Antiandrogenentzug werden im weiteren Verlauf des Dossiers vereinfacht zur ADT zusammengefasst, da all diese Maßnahmen primär das Ziel eines Androgenentzugs haben.

Ein metastasiertes PCa wird dann diagnostiziert, wenn nach einem vorherigen biochemischen Progress des Prostataspezifischen Antigens (PSA) eine nicht-regionäre lymphogene Metastasierung oder eine Fernmetastasierung nachgewiesen wird. Patienten mit metastasiertem PCa werden in Abhängigkeit von der Manifestation der Erkrankung und des Krankheits- und Therapiestadiums mit antihormonellen Substanzen, Steroiden, Bisphosphonaten, zytotoxischen Chemotherapien, Radionukliden oder symptombezogenen und symptompräventiven Supportivtherapien behandelt. Bei Patienten mit noch hormonsensitivem, aber bereits metastasiertem PCa erfolgt zunächst unabhängig von der Symptomatik eine primäre ADT (Wirth et al., 2011). Am häufigsten ist der Einsatz von LHRH-Analoga. Auch die Möglichkeit einer chirurgischen Kastration durch subkapsuläre Orchiektomie erfolgt in seltenen Fällen. Die LHRH-Therapie wird dabei zunächst für die Dauer der ersten zwei bis vier Wochen mit Antiandrogenen kombiniert, um die Folgen des anfänglichen Testosteronanstiegs zu reduzieren, der durch die vorübergehende Stimulation der Testosteronsynthese zustande kommt, bevor über den negativen Feedbackmechanismus ein Absenken erreicht wird. Alternativ zur primären ADT kann Patienten mit metastasiertem PCa auch eine Monotherapie mit nicht-steroidalen Antiandrogenen angeboten werden, wenn der Patient über die im Vergleich zur ADT verkürzten Überlebensdauer aufgeklärt wird (Wolff, 2009; Wirth et al., 2011). Ebenso kann die MAB mit zusätzlicher Verabreichung eines Antiandrogens zur ADT, unter Berücksichtigung der erhöhten Nebenwirkungsrate, als Therapie des metastasierten, aber noch hormonsensitiven PCa zum Einsatz kommen (Wirth et al., 2011). Nach Aufklärung über fehlende Langzeitdaten kann in Einzelfällen auch eine intermittierende ADT erwogen werden.

Das hormonsensitive und androgenabhängige PCa spricht anfänglich auf eine ADT an, verliert jedoch mit der Zeit diese Eigenschaft. Die PCa-Zelle passt sich durch verschiedene Mechanismen (Erhöhung der Androgenrezeptordichte- und -sensitivität, Vermehrung von PCa-Zellen, die Androgenrezeptor-Splice-Varianten exprimieren, Entwicklung promiskuitiver Androgenrezeptoren usw.) an das testosteronarme Milieu an. Daher genügen dann auch schon sehr geringe Testosteronmengen, die trotz bestehender ADT weiter vorhanden sind, um das Tumorstadium weiter zu stimulieren und zu einer Progredienz des Tumors zu führen.

Bei einem Patienten mit progredientem PCa trotz Durchführung einer primären ADT, anschließender MAB und erfolgtem Antiandrogenentzug spricht man dann vom Stadium der Kastrationsresistenz, wenn all diese therapeutischen Optionen ausgereizt sind und sich der Serumtestosteronspiegel weiterhin im Kastrationsniveau befindet (Kastrationsniveau basierend auf der aktuellen deutschen S3-Leitlinie: Serumtestosteronspiegel <20-50 ng/dL) (Wirth et al., 2011).

Das Stadium des metastasierten kastrationsresistenten PCa (mCRPC) kann zwischen 6 und 33 Monaten (Yagoda und Petrylak, 1993; Tannock et al., 2004; Chi et al., 2012) andauern und endet mit dem Tod des Patienten. Der Krankheitsverlauf geht mit zunehmenden Symptomen und Schmerzen einher, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark beeinträchtigen. Der Tumor wird nun als kastrationsresistent bezeichnet, es besteht jedoch in der Regel (mit Ausnahme entdifferenzierter, kleinzelliger oder neuroendokriner PCa) zunächst noch eine Hormonsensitivität und nicht, wie bis vor wenigen Jahren angenommen wurde, eine absolute Hormonrefraktärität. Folglich kann in diesem Stadium des mCRPC durch eine spezifische Hemmung des CYP17-Weges (Hemmung der beiden Enzyme 17-alpha-Hydroxylase und 17,20-Lyase) mit Abirateron ein Antitumor-Effekt erzielt werden, indem durch eine zusätzliche Synthesehemmung in den Nebennieren und den Tumorzellen selbst eine stärkere Senkung des Serumtestosteronspiegels und der Konzentration weiterer Androgene erfolgt, als es durch eine alleinige Gabe von LHRH-Agonisten und -Antagonisten oder eine subkapsuläre Orchiektomie möglich ist (Locke et al., 2008; Montgomery et al., 2008).

Im Stadium der Kastrationsresistenz kann Patienten unter medikamentöser Kastration mit asymptomatischer progredienter Erkrankung mangels anderer effektiver Therapieoptionen und zur Verzögerung einer für den Patienten belastenden Chemotherapie ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden primären ADT oder weitere hormonelle Manipulationen angeboten werden. Die Auswirkungen einer Beendigung der primären ADT sind bisher unzureichend untersucht. Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse primäre ADT bei Diagnose eines Rezidivs fortgeführt werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich, weswegen ein Fortführen der primären ADT in diesem Stadium empfohlen wird (Wirth et al., 2011).

Steroide, wie z.B. Prednison oder Prednisolon sind indiziert bei Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehört auch ihr Einsatz in der Onkologie zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche. Prednison ist ein Glukokortikoid zur systemischen Therapie und beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe (Biddie et al., 2011). Für die Kortikosteroidtherapie

besteht eine nachgewiesene Wirksamkeit bezüglich der Beeinflussung klinisch relevanter Endpunkte, wie z.B. Schmerz und Lebensqualität (Smith, 1997; Fossa et al., 2001; Lam et al., 2006). Außerdem konnte neben der palliativen Wirkung auch ein Abfall des Tumormarkers PSA gezeigt werden. Jedoch konnte wie für alle anderen sekundären und tertiären hormonellen Manipulationen, die nach Eintreten der Kastrationsresistenz teilweise erfolgen, keine lebensverlängernde Wirkung belegt werden (Tannock et al., 1996; Lam et al., 2006). Prednison wird bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa insbesondere zur Reduktion von Knochenschmerzen eingesetzt (Wolff, 2009). Auch begleitend zu einer Therapie mit Abirateronacetat wird Prednison bzw. Prednisolon eingesetzt, um Inzidenz und Ausmaß der durch einen Mineralokortikoidüberschuss hervorgerufenen Nebenwirkungen zu reduzieren.

Weitere therapeutische Optionen bei Patienten mit Knochenmetastasen, die bei mindestens 70% der mCRPC-Patienten auftreten (Coleman, 2006), sind Bisphosphonate (z.B. Zoledronat) und Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL)-Antikörper (z.B. Denosumab), die zur Behandlung von Knochenmetastasen und zur Verzögerung von skelettalen Ereignissen eingesetzt werden. Zudem besteht die Möglichkeit einer symptomatischen Therapie von schmerzhaften oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen durch Bestrahlung oder Applikation von Radionukliden (Wirth et al., 2011). Zahlreiche weitere Substanzen sind zur sekundären und tertiären Hormonmanipulation des unter primärer ADT progredienten PCa getestet worden und werden ohne hinreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen im Stadium des mCRPC angewendet (z.B. Ketokonazol, Aminoglutethimid, Östrogene, Progestagen, Tamoxifen, Somatostatin-Inhibitoren, Retinoide, Calcitriol). Anwendung finden in dieser Indikation außerdem weitere experimentelle Therapieoptionen, z.B. Kombinationstherapien aus Chemotherapeutika wie Adriamycin, Cytosan, 5-Fluorouracil und hormonelle Manipulationen, z.B. Ketokonazol. Des Weiteren werden metronome Therapien in Kombination mit Target-Therapeutika angewandt, für die jedoch allesamt kaum evidenzbasierte Daten hinsichtlich eines Therapieerfolges vorliegen, und Immuntherapien, die in Europa derzeit lediglich im Rahmen von Studien angewandt werden (Strum und McDermed, 2001; Kantoff et al., 2010; Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012).

Für Patienten mit mCRPC sind verschiedene Chemotherapeutika zugelassen, die bei Patienten mit progredienter metastasierter Erkrankung nach erfolgter Kastration unter Fortführung der primären ADT eingesetzt werden. Zur Behandlung des mCRPC sind Chemotherapeutika aus der Substanzklasse der Taxane (Docetaxel und Cabazitaxel), der Anthracenidiongruppe (Mitoxantron) sowie der Alkylantien (Estramustin) zugelassen. Zytotoxische Chemotherapien greifen in den Zellzyklus ein und hemmen dadurch die Zellteilung oder führen zur Apoptose der Tumorzellen. Eine weitere Synthese von Androgenen in den Nebennieren und im PCa selbst und eine weitere hormoninduzierte Krankheitsprogression ist jedoch möglich (Danila et al., 2010; Tolcher und Cooper, 2010).

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass sich das Prinzip der Testosteron-Biosynthesehemmung deutlich vom Wirkmechanismus der ADT oder der Androgenblockade sowie auch den zytotoxischen Therapien differenziert. Nur Abirateronacetat kann durch die

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Hemmung des CYP17-Weges die Androgenbiosynthese in Hoden, Nebenniere und PCa-Zellen blockieren und bietet dadurch mCRPC-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, eine Therapieoption mit einer nachgewiesenen Evidenz für ein verlängertes Gesamtüberleben und radiografisches progressionsfreies Überleben sowie eine Verbesserung weiterer klinisch- und patientenrelevanter Endpunkte. Der Wirkmechanismus von Abirateronacetat in dieser Indikation unterscheidet sich nicht vom bereits bewerteten Anwendungsgebiet zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

## 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
„Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.	18.Dezember 2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Als Grundlage für die Angaben in Tabelle 2-3 diente die Fachinformation für Zytiga<sup>®</sup> (Janssen-Cilag GmbH, 2013).

### 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
Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.	05. September 2011

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.

Das weitere Zulassungsgebiet von Zytiga<sup>®</sup> ist der Fachinformation zu Zytiga<sup>®</sup> entnommen (Janssen-Cilag GmbH, 2013).

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-3). 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Argentinien	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Prednison zur Behandlung des kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinoms (CRPC) bei Patienten, die eine vorhergehende Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.	24. Januar 2012	kein Bezug
Argentinien	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Prednison zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie	23. Oktober 2012	A
Aruba	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	25. April 2012	kein Bezug
Australien	Deutsche Übersetzung: Abirateron ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom [mCRPC]) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	01. März 2012	kein Bezug
Bahrain	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	23. Mai 2012	kein Bezug

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Bolivien	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	08. Oktober 2012	kein Bezug
Brasilien	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.	07. November 2011	kein Bezug
Chile	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.	22. Oktober 2012	kein Bezug
Costa Rica	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	18. Juni 2012	kein Bezug
Curaçao	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	03. August 2012	kein Bezug

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Länder der Europäischen Union (Zentrale Zulassung): Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Zypern	Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.	05. September 2011	kein Bezug
Länder der Europäischen Union (Zentrale Zulassung): Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Zypern	Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.	18. Dezember 2012	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Guatemala	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	22. März 2012	kein Bezug
Honduras	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	28. Mai 2012	kein Bezug
Hong Kong	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.	17. August 2012	kein Bezug
Indien	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> in Kombination mit Prednison ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die eine vorhergehende Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.	16. Dezember 2011	kein Bezug
Israel	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> in Kombination mit Prednison ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC), die eine vorhergehende Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.	01. Mai 2012	kein Bezug

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Jordanien	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	23. Mai 2012	kein Bezug
Kanada	Deutsche Übersetzung Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms (kastrationsresistentem Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.	27. Juli 2011	kein Bezug
Kasachstan	Endgültiger Wortlaut ist noch mit den Gesundheitsbehörden zu finalisieren.	07. Dezember 2012	
Katar	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	25. September	kein Bezug
Kolumbien	Deutsche Übersetzung: Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten, die eine vorhergehende Taxan-haltige Chemotherapie erhalten haben.	30. Juni 2012	kein Bezug
Kroatien	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.	30. März 2012	kein Bezug

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Kuwait	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	26. Februar 2012	kein Bezug
Libanon	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	10. Dezember 2012	kein Bezug
Libanon	Endgültiger Wortlaut ist noch mit den Gesundheitsbehörden zu finalisieren.	10. Dezember 2012	A
Malaysia	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in erwachsenen Männern, deren Erkrankung nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.	30. August 2012	kein Bezug
Mexiko	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	12. Oktober 2012	kein Bezug
Nicaragua	Deutsche Übersetzung: Therapeutische Indikation: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende Docetaxel-basierte Chemotherapie erhalten haben.	20. November 2012	kein Bezug

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Panama	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	27. September 2012	kein Bezug
Paraguay	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	17. Juli 2012	kein Bezug
Republik Korea	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> in Kombination mit Prednisolon ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC), die eine vorhergehende Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.	10. Juli 2012	kein Bezug
Russland	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.	06. April 2012	kein Bezug
Schweiz	Zur Behandlung in Kombination mit LHRH-Agonisten und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasierenden Prostatakarzinom bei Progredienz nach Behandlung mit Docetaxel.	20. September 2011	kein Bezug
Serbien	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.	24. August 2012	kein Bezug

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Singapur	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.	08. Mai 2012	kein Bezug
Syrien	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	27. Mai 2012	kein Bezug
Syrien	Endgültiger Wortlaut ist noch mit den Gesundheitsbehörden zu finalisieren.	03.01.2013	A
Uruguay	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	01. Februar 2012	kein Bezug
USA	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist ein CYP17-Inhibitor, indiziert für die Anwendung in Kombination mit Prednison zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die zuvor eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.	28. April 2011	kein Bezug
USA	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Prednison zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom.	10. Dezember 2012	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Vereinigte Arabische Emirate	Deutsche Übersetzung: Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (kastrationsresistentes Prostatakarzinom) bei Patienten, die eine vorhergehende taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben.	12. Februar 2012	kein Bezug
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; 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 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben in Tabelle 2-5 entstammen internen Datenbanken von Janssen-Cilag mit dem Stand vom 07.01.2013.

### 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.*

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

Die Informationen zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und zu den Wirkmechanismen der verschiedenen Therapieansätze wurden der aktuell gültigen S3-Leitlinie (Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des PCa), den jeweiligen Fachinformationen, weiterführender Sekundärliteratur sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

### 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] Attar, R. M., Takimoto, C. H. & Gottardis, M. M. 2009. Castration-resistant prostate cancer: locking up the molecular escape routes. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 15, 3251-5.
- [2] Attard, G., Reid, A. H., Yap, T. A., et al. 2008. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 4563-71.
- [3] Barrie, S. E., Potter, G. A., Goddard, P. M., et al. 1994. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 50, 267-73.
- [4] Biddie, S. C., Conway-Campbell, B. L. & Lightman, S. L. 2011. Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. *Rheumatology* [Online], 51. Verfügbar: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/51/3/403.full.pdf+html> [Aufgerufen am 29.11.2012].
- [5] Chen, Y., Clegg, N. J. & Scher, H. I. 2009. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target.
- [6] Chi, K. N., Scher, H. I., Molina, A., et al. 2012. Exploratory analysis of survival benefit and prior docetaxel (D) treatment in COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Genitourinary Cancers Symposium* [Online]. Verfügbar: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=116&abstractID=89078](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=116&abstractID=89078) [Aufgerufen am 29.11.2012].
- [7] Coleman, R. E. 2006. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* [Online], 12. Verfügbar: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/12/20/6243s.full.pdf> [Aufgerufen am 03.12.2012].
- [8] Cougar Biotechnology Inc. 2011. Clinical Overview: Abiraterone acetate with prednisone or prednisolone for the treatment of patients with metastatic advanced prostate cancer (castration resistant prostate cancer) who have received prior chemotherapy containing a taxane.
- [9] Danila, D. C., Morris, M. J., de Bono, J. S., et al. 2010. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28, 1496-501.
- [10] de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., et al. 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 364, 1995-2005.
- [11] Fossa, S. D., Slee, P. H., Brausi, M., et al. 2001. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19, 62-71.
- [12] Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., et al. 2012. Guidelines on Prostate Cancer. Verfügbar: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf) [Aufgerufen am 13.12.2012].

- [13] Hoda, M. R., Schuman, A. & Fornara, P. 2012. CME Zertifizierte Fortbildung: Aktuelle Aspekte der Hormontherapie beim Prostatakarzinom. *Onkologe*, 18, 1039-1048.
- [14] Janssen-Cilag GmbH. 2013. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Zytiga 250 mg (Stand: Januar 2013). Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 07.01.2013].
- [15] Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., et al. 2010. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 363, 411-22.
- [16] Lam, J. S., Leppert, J. T., Vemulapalli, S. N., et al. 2006. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *The Journal of urology*, 175, 27-34.
- [17] Locke, J. A., Guns, E. S., Lubik, A. A., et al. 2008. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer research*, 68, 6407-15.
- [18] Montgomery, R. B., Mostaghel, E. A., Vessella, R., et al. 2008. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer research*, 68, 4447-54.
- [19] O'Donnell, A., Judson, I., Dowsett, M., et al. 2004. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *British journal of cancer*, 90, 2317-25.
- [20] Smith, D. C. 1997. Secondary hormonal therapy. *Seminars in urologic oncology*, 15, 3-12.
- [21] Strum, S. B. & McDermed, J. E. 2001. Prostata-Karzinom: Chemotherapie (geschrieben in 1. Linie für den Onkologen). *Kontakt-, Informations- & Selbsthilfe-Stelle Prostatakrebs* [Online]. Verfügbar: <http://www.prostatakrebs.de/informationen/pdf/Chemotherapie.PDF> [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [22] Tannock, I. F., Osoba, D., Stockler, M. R., et al. 1996. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 14, 1756-64.
- [23] Tannock, I. F., de Wit, R., Berry, W. R., et al. 2004. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 351, 1502-12.
- [24] Tolcher, A. W. & Cooper, J. 2010. Castration-resistant prostate cancer - Hormone therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28, 1447-9.
- [25] Wirth, M., Weissbach, L., Ackermann, R., et al. 2011. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011 (Langversion). Verfügbar: [www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3\\_ProstataCa\\_Update\\_2011\\_Langversion.pdf](http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_ProstataCa_Update_2011_Langversion.pdf) [Aufgerufen am 29.11.2012].
- [26] Wolff, J. M. 2009. *Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom*, Bremen, Uni-Med Verlag AG.
- [27] Yagoda, A. & Petrylak, D. 1993. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer*, 71, 1098-109.