

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: 30.09.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

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	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-A: Anwendungsgebiete und Wirkmechanismen von zytostatischen Präparaten, die zur Behandlung des Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms zugelassen sind.....11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Steroid-Synthese (adaptiert nach Attard 2008 [9]).....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgen Deprivation Therapy (Androgenentzugstherapie)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBZ	Cabazitaxel
CYP17	Cytochrom P 450 17 (17 α -Hydroxylase/C17,20-lyase)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
EMA	European Medicines Agency
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
PSA	Prostata-Spezifisches Antigen
PZN	Pharmazentralnummer
USA	United States of America
Sog.	sogenannt

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9228147	EMEA/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.

Abirateron ist ein selektiver Inhibitor der Androgen-Biosynthese in den Hoden, Nebennieren und Prostatakrebszellen und verhindert somit das Androgen-abhängige Tumorwachstum. Das Prinzip der Testosteron-Biosynthesehemmung differenziert sich deutlich sowohl vom Wirkmechanismus der Androgenentzugstherapien bzw. der Androgenblockade, welche die Androgenproduktion lediglich in den Hoden senken, als auch den zytotoxischen Chemotherapien, welche die Zellteilung stören.

Testosteron fördert die Entwicklung und das Fortschreiten von Prostatakrebs. Derzeit verfügbare Androgenentzugstherapien (ADT) blockieren die Testosteronbildung der Hoden, nicht aber diejenige der Nebennieren und des tumorösen Gewebes, die weiterhin Androgene freisetzen und somit die Krankheitsprogression fördern [1-4].

Abirateronacetat, der Wirkstoff in Zytiga[®], wird in vivo zu Abirateron, einem Androgen-Biosynthese-Inhibitor umgewandelt. Abirateron hemmt selektiv das Enzym 17 α -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dieses Enzym wird in den Geweben der Hoden, Nebennieren und Prostata exprimiert und spielt eine Schlüsselrolle an zwei Stellen in der Androgen-Biosynthese: es katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorläufer DHEA (Dehydroepiandrosteron) bzw. Androstendion durch 17 α -Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung (Abbildung 2-1). In der Nebenniere kann es unter der CYP17-Inhibition zusätzlich zu einer Verringerung der Glukokortikoide kommen, wengleich Symptome einer Nebenniereninsuffizienz nur in Einzelfällen beobachtet wurden [5]. Der Einfluss auf den Kortisolspiegel kann aber ausreichend sein, um zu einer reaktiven Anhebung des ACTH-Spiegels mit der Folge eines Mineralkortikoidüberschusses kommen [4,6-8].

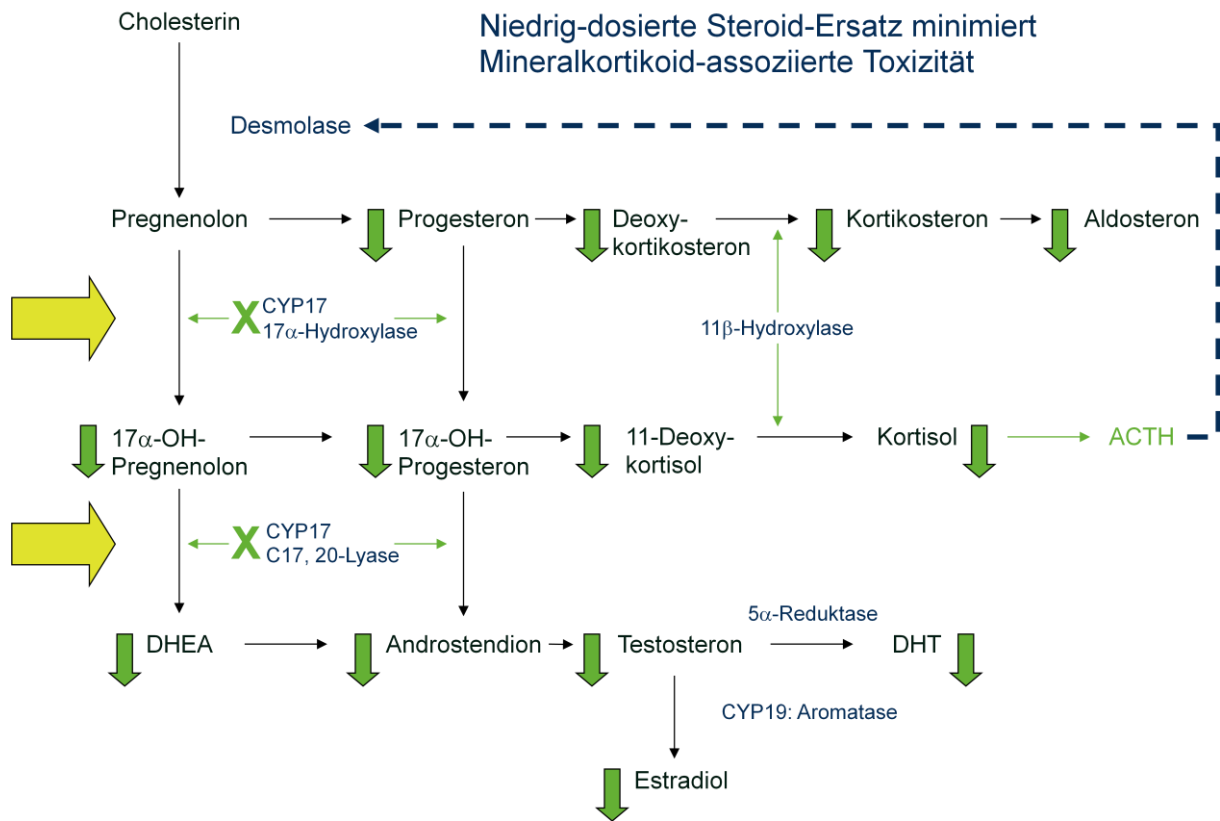


Abbildung 2-1: Steroid-Synthese (adaptiert nach Attard 2008 [9])

Die klassische Androgenentzugstherapie erreicht über die Blockierung des LHRH-Signalweges eine Hemmung der Testosteronproduktion im Hoden bis zur Kastration. Im Verlauf dieser Hormonbehandlung gewinnen einige Tumorzellen die Fähigkeit, selbst Androgene herzustellen, die durch die herkömmliche Hormontherapie nicht unterdrückt werden können [6,10]. Findet dieser Vorgang statt, wird das Tumorwachstum fortgesetzt, es wird kastrationsresistent. Das bedeutet, dass trotz Verminderung des Testosteronspiegels aufgrund der Kastration und durch die bisherigen Hormontherapien das Tumorwachstum fortschreitet. Die spezifische Hemmung des Enzyms CYP17 durch Abirateron führt auch in den Nebennieren und den Tumorzellen zu einer Senkung des Serum-Testosteron-Spiegels und zu einer Senkung der Konzentrationen von anderen Androgenen. Dabei wird ein erneutes Therapieansprechen durch eine weitergehende Absenkung der Androgenspiegel in Serum und Tumorgewebe, insbesondere von Testosteron, als durch alleinige Gabe von LHRH-Agonisten oder eine Orchiektomie erreicht [6,10]. Das Tumorwachstum wird verzögert. >>

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.

<< Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom werden in Abhängigkeit der Manifestation der Erkrankung und des Therapiestadiums antihormonelle Substanzen, Steroide, Bisphosphonate, zelltoxische Chemotherapie, Radionuklide oder symptombezogene Supportivtherapie verabreicht.

Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom wird zunächst eine Hormontherapie angeboten. Patienten mit symptomatischem metastasierten Prostatatumoren soll eine Androgenentzugstherapie empfohlen werden [11]. Die am häufigsten verwendete Androgenentzugstherapie ist der Einsatz von LHRH-Analoga. Die dauerhafte Gabe von LHRH-(Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon)-Analoga inhibiert langfristig die Sekretion von LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel Stimulierendes Hormon), so dass in der Folge die Testosteronproduktion des Hodens zum Erliegen kommt. Die LHRH-Therapie wird dabei zu Beginn für die Dauer der ersten Wochen mit Antiandrogenen kombiniert, um die Folgen des anfänglichen Testosteronanstiegs aufzufangen. Androgensensitive Prostatakarzinome sprechen auf eine den Androgenspiegel senkende Behandlung an. Androgenentzugstherapien, wie eine Behandlung mit LHRH-Agonisten, -antagonisten oder eine Orchiektomie (Entfernung der Hoden), senken zwar die Androgenproduktion in den Hoden, wirken sich jedoch nicht auf die Androgenproduktion in den Nebennieren oder im Tumor aus. [4,6].

Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom kann alternativ zur Androgenentzugstherapie eine Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen angeboten werden [11]. „Antiandrogene blockieren die Hormonrezeptoren auf zellulärem Level in der Prostata und dem Tumorgewebe. Durch die kompetitive Blockade ist es den Androgen-Liganden nicht mehr möglich an ihre Rezeptoren zu binden und damit eine Signalkaskade, die Androgen-Rezeptor-Signalkaskade, auszulösen“ [12].

Der Einsatz der Androgenentzugstherapie oder der Antiandrogenblockade führt zu einer Senkung des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau, d.h. der Serum-Testosteronspiegel liegt unter 20-50ng/dL.

Das Prostatakarzinom spricht anfänglich noch auf einen Androgenentzug an, verliert jedoch mit der Zeit diese Eigenschaft. Die Prostatakarzinomzelle adaptiert sich an das testosteronarme Milieu. Daher wirken geringe Testosteronmengen, um den Tumor weiter zu stimulieren. Der Verlust der Androgensensitivität (des Ansprechens auf Androgendeprivation oder – blockade) führt zu einem Progress des Prostatakarzinoms, trotz andauernder Therapie mit antihormonellen Substanzen, wie LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten oder Antiandrogenen. Bei einem Patienten mit progredientem metastasierten Prostatakarzinom im Stadium einer fortschreitenden Erkrankung spricht man von Hormonrefraktarität oder Kastrationsresistenz.

In Abhängigkeit der Manifestation der Erkrankung kommen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom Steroide, Bisphosphonate, zelltoxische Chemotherapie, Radionuklide, Bestrahlung oder symptombezogene Supportivtherapie zur Therapie zum Einsatz [11].

Steroide, wie z.B. Prednison sind indiziert bei Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehört auch der Einsatz in der Onkologie, zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche. Prednison ist ein Glucocorticoid zur systemischen Therapie und beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. [13]. Prednison zeigt neben seinen palliativen Eigenschaften auch eine gewisse anti-tumoröse Wirkung. In der Behandlung des Prostata-Karzinoms zeigt sich neben palliativen Wirkungen auch ein Abfall des Tumormarkers PSA. Eine lebensverlängernde Wirkung konnte für die Behandlung des Prostatakarzinoms jedoch nicht nachgewiesen werden [14]. Prednison wird bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom insbesondere zur Reduktion von Knochenschmerzen eingesetzt [12].

Ebenso werden Bisphosphonate zur Behandlung von Knochenschmerzen bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingesetzt. Wichtig für den tumorbedingten Knochenabbau sind die Osteoklasten. Diese werden durch Bisphosphonate daran gehindert, weiter Knochen abzubauen. Bisphosphonate „binden Hydroxyapatit, akkumulieren im Knochen und hemmen die Aktivität von Osteoklasten“ [15]. Desweiteren können die Bisphosphonate die Knochendemineralisation unter androgener Blockade minimieren. Bisphosphonate senken die Knochenresorption durch direkte Inhibition der Osteoblastenaktivität [12].

Radionuklide und Strahlentherapie werden zur symptomatischen Therapie von Knochenmetastasen eingesetzt, um die damit assoziierten Schmerzen zu mindern [16]. Die energiereiche Strahlung führt in den Tumorzellen und auch anderen Geweben zu Ionisierungen und der Freisetzung von Radikalen, welche zu einer Zerstörung der Krebszelle führen.

Für Patienten mit fortgeschrittenem hormonrefraktärem Prostatakarzinom sind verschiedene Chemotherapeutika zugelassen, die in der Regel bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration eingesetzt werden. Chemotherapeutika werden in der Krebstherapie verwendet und hemmen die Teilung von Krebszellen, basierend auf verschiedenen Wirkmechanismen.

Zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms sind Chemotherapeutika aus der Stoffklasse der Taxane (Docetaxel und Cabazitaxel), der Antitumorantibiotika (Mitoxantron) sowie der Alkylantien (Estramustin) zugelassen. Den häufigsten Einsatz findet Docetaxel [11], welches -wie das kürzlich zugelassene Cabazitaxel- die Mikrotubuli-Fäden, an denen bei der Zellteilung die Erbsubstanz auf zwei Tochterzellen verteilt wird, „versteift“. Somit kommt es zu einer Störung der Zellteilung [17].

Eine Übersicht über die Anwendungsgebiete und den Wirkmechanismus der einzelnen zum Einsatz beim Prostatakarzinom zugelassenen Chemotherapeutika gibt Tabelle 2-A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-A: Anwendungsgebiete und Wirkmechanismen von zytostatischen Präparaten, die zur Behandlung des Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms zugelassen sind

	Wirkstoff			
	Docetaxel	Mitoxantron	Estramustin	Cabazitaxel
Anwendungsgebiete aus der jeweiligen Fachinformation	Docetaxel (TAXOTERE) ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt. [18]	Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom 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. [19]	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms [20].	Cabazitaxel (JEVTANA) ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind [21].
Wirkmechanismus	Docetaxel zählt zu den Taxanen. Die Wirkung beruht auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli und es blockiert gleichzeitig die Depolymerisation. In der Folge kommt es zur Störung der Zellteilung, vitaler Zellfunktionen und zum Tod [12] [17,22].	Mitoxantron ist ein Antibiotikum mit zytostatischer Wirkung, Mitoxantron interkaliert in die DNS und hemmt die DNS- und RNS-Synthese, Hemmung der Topoisomerase II und Radikalbildung, Blockade des Zellzyklus in der G2-Phase und Induktion der Apoptose. Hemmung der Angiogenese [12,23]	Estramustin zählt zu den Alkylantien, welche die Zellteilung und damit das Tumorwachstum durch Alkylierung der DNS hemmen. Estramustinphosphat bewirkt eine Depolymerisation der zytoplasmischen Mikrotubuli und Mikrofilamente und bindet an die Mikrotubuli-assoziierten Proteine [12,24].	Cabazitaxel (CBZ) ist wie Docetaxel ein semisynthetisch hergestelltes Taxan, dessen antineoplastische Wirkung auf der Stabilisierung der Mikrotubuli beruht, die bei der Zellteilung eine wichtige Bedeutung haben. Taxane verhindern den Abbau (Depolymerisation) der Mikrotubuli und damit der Zellteilung. Dies führt zur Blockade des Zellzyklus und zur Hemmung der Zellproliferation [25].
ATC Klassifizierung	ATC L01CD (Taxane)	L01DB (Anthrazykline und verwandte Substanzen)	ATC L01 XX (Andere antineoplastische Mittel)	ATC L01CD (Taxane)

Im Gegensatz zu den zytostatischen Effekten der Chemotherapeutika beruht der Wirkmechanismus von Abirateronacetat auf dem Prinzip der Androgen-Biosynthesehemmung. Abirateron hemmt CYP17, ein Schlüsselenzym der Androgenbiosynthese, in Hoden, Nebennieren und Prostata-Tumorgewebe und erzielt dadurch niedrigere Androgenkonzentrationen.

Zusammenfassend wurde aufgezeigt, dass sich das Prinzip der Testosteron-Biosynthesehemmung deutlich von dem Wirkmechanismus der Androgenentzugstherapien oder der Androgenblockade sowie auch den zytotoxischen Therapien differenziert.

Abirateron wurde von dem Collaboration Center for Drug Statistics & Methodology der World Health Organization (WHO) in die ATC-Gruppierung „L02BX Other Hormone antagonists and related agents“ eingeordnet.

Zytiga[®] ist indiziert bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist (siehe Wortlaut Fachinformation unten). Das Anwendungsgebiet bezieht sich somit auf Patienten, welche „während“ oder „nach“ einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie einen Progress der Erkrankung erleben.

Ein Krankheitsprogress bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist gemäß den von der Prostate-Cancer-Working Group (PCWG) vorgeschlagenen Kriterien wie folgt zu definieren [26]:

- Anstieg des Tumormarkers Prostataspezifisches Antigen (PSA), mindestens an zwei aufeinanderfolgenden Messpunkten in einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche.
- Eine Zunahme der Metastasen: bei Knochenmetastasen Nachweis mindestens zweier neuer Läsionen in der Knochenszintigraphie, bei viszeralen oder Lymphknotenmetastasen Nachweis neuer Läsionen oder aber Größenprogress vorbekannter Läsionen um mindestens 20% in der Bildgebung [26,27].

Ein Krankheitsprogress kann dabei alleine aufgrund des PSA-Anstiegs, allein aufgrund eines Progresses in der Bildgebung vorliegen, oder aber aufgrund eines PSA-Anstieges und eines Progresses in der Bildgebung vorliegen.

Das Anwendungsgebiet von Abirateronacetat unterscheidet sich somit von dem Anwendungsgebiet des kürzlich zugelassenen Cabazitaxel (Jevtana[®]), welches ein breiteres Indikationsgebiet umfasst: Cabazitaxel ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Schema vorbehandelt sind. In dieser breiteren Indikation sind auch Patienten eingeschlossen, welche keinen Progress der Erkrankung vor oder während einer Docetaxel-Therapie aufweisen.>>

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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[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 ^a
Zytiga [®] ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.	05. September 2011	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[®] [28].>>

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	---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 >>

2.2.3 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 ^a
USA	<p>Originaltext</p> <p>Zytiga® is a CYP17 inhibitor indicated for use in combination with prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have received prior chemotherapy containing docetaxel</p> <p>Übersetzung</p> <p>Zytiga® ist ein CYP17 Inhibitor, indiziert für die Anwendung in Kombination mit Prednison zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, die zuvor eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.</p>	28. April 2011	A
Kanada	<p>Originaltext</p> <p>ZYTIGA™ is indicated with prednisone for the treatment of men with metastatic prostate cancer (castration-resistant prostate cancer) who have received prior chemotherapy containing docetaxel.</p> <p>Übersetzung</p> <p>Zytiga (Abirateronacetat) ist indiziert mit Prednison zur Behandlung von Männern mit metastasiertem Prostatakrebs (kastrationsresistentem Prostatakrebs), welche vorher eine Docetaxelhaltige Chemotherapie erhalten haben.</p>	27. Juli 2011	A
Schweiz	Zur Behandlung in Kombination mit LHRH Agonisten und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasierendem Prostatakarzinom bei Progredienz nach Behandlung mit Docetaxel	20. September 2011	A
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 zur Zulassung in den USA stammen aus der US Amerikanischen Full Prescribing Information (Reference ID: 2939553) [29] und dem FDA Approval Letter für Zytiga® [30] datiert vom 28.4.2011. Die Angaben in Tabelle 2-5 zur Zulassung in Kanada stammen aus der kanadischen Produktmonografie (PRODUCT MONOGRAPH PrZYTIGA™ Submission Control No: 138343; vom 26. Juli 2011) [31]. [31]. Die Angaben zur Zulassung in der Schweiz stammen aus der Originalkopie der von der Swissmedic am 20.09.2011 genehmigten Fachinformation [32].>>

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 in Abschnitt 2.1 aufgeführte Beschreibung zum Wirkmechanismus stammen aus eigenen Unterlagen die bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zur Zulassungserteilung eingereicht wurden [4], aus Quellen die zur Erstellung eines firmeninternes Dossier recherchiert wurden [1-3,5-10] sowie aus einem Artikel, der Studienergebnisse zu Abirateronacetat beim NEJM publizierte [5].

Für die Angaben zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und Wirkmechanismen der verschiedenen Therapieansätze wurde auf die zu diesem Zeitpunkt aktuell gültige deutsche S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [11], auf ein internes Studiendokument [4], auf öffentlich zugängliche Quellen [22-25], auf Fachinformationen [13,18-21] sowie auf ein Lehrbuch [12] und einzelne Primärartikel [14-17] zurückgegriffen.

Im Abschnitt 2.2.1 diente die Fachinformation für Abirateronacetat [28] als Grundlage für die Beschreibung des Anwendungsgebietes.

Für die Angaben des internationalen Zulassungstatus von Zytiga® in Abschnitt 2.2.3 wurde am 7. September 2011 eine unternehmensinterne Anfrage an die internationale Zulassungsabteilung von Janssen Cilag International NV gestellt. Am 8. September wurde von Janssen Cilag International NV bestätigt, dass Zytiga® bisher sowohl in den USA und Kanada zugelassen ist und in Europa nur von der Europäischen Kommission eine Zulassung vorliegt. Am 21. September teilte Janssen Cilag International NV den Vertriebsgesellschaften mit, dass die Schweizer Zulassungsbehörde, Swissmedic, die Zulassung für Zytiga erteilt hat.

Die Angaben in Tabelle 2-5 zur Zulassung in den USA stammen aus der US Amerikanischen Full Prescribing Information (Reference ID: 2939553) [29] und dem FDA Approval Letter für Zytiga® [30] datiert vom 28.4.2011. Die Angaben in Tabelle 2-5 zur Zulassung in Kanada stammen aus der kanadischen Produktmonografie [33].>>

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 RM, Takimoto CH, Gottardis MM. Castration-resistant prostate cancer: Locking up the molecular escape routes. *Clinical Cancer Research* 2009;15(10):3251-5.
2. Danila DC, Morris MJ, De Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, Taplin ME, Bublej GJ, Kheoh T, Haqq C, Molina A, Anand A, Koscuiszka M, Larson SM, Schwartz LH, Fleisher M, Scher HI. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1496-501.
3. Tolcher AW, Cooper J. Castration-resistant prostate cancer - Hormone therapy redux. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(9):1447-9.
4. Cougar Biotechnology Inc. Clinical Overview: Abiraterone Acetate With Prednisone or Prednisolone for the Treatment of Patients With Metastatic Advanced Prostate Cancer (Castration-Resistant Prostate Cancer) Who Have Received Prior Chemotherapy Containing a Taxane JNJ-212082 (abiraterone acetate) [unveröffentlicht]. 11.01.2011. 46 p. Report No. EDMS-ERI-13237684:3.0.
5. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Jr., Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
6. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68(11):4447-54.
7. Barrie SE, POTTER GA, Goddard PM, Haynes BP, Dowsett M, Jarman M. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 1994;50(5-6):267-73.
8. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, Harland S, Robbins A, Halbert G, Nutley B, Jarman M. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *British journal of cancer* 2004;90(12):2317-25.
9. Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatree S, Barrett M, Parker C, Martins V, Folkerd E, Clark J, Cooper CS, Kaye SB, Dearnaley D, Lee G, De Bono JS. 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):4563-71.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, Ettinger SL, Gleave ME, Nelson CC. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68(15):6407-15.
11. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Wiegel T, Wolff J, Wöhrmann B. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), 01.10.2009.
12. Wolff JM. Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom. Bremen: Uni-Med Verlag AG, 2009.
13. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednison-ratiopharm 5mg Tabletten. 2008.
14. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-64.
15. Wormann B, Wolff JM. [Systemic treatment of metastatic prostate cancer]. *Urologe A* 2010;49(2):221-7.
16. Benson RC, Jr., Hasan SM, Jones AG, Schlise S. External beam radiotherapy for palliation of pain from metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1982;127(1):69-71.
17. DKFZ. Krebsinformationsdienst [Online]. Deutsches Krebsforschungszentrum Krebsinformationsdienst. 14.9.2011 [Zugriff am 14.9.2011]. URL: <http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/behandlung/chemotherapie-substanzen.php>.
18. Sanofi-Aventis. Fachinformation Taxotere 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Online]. FachinfoService der Roten Liste. 1.7.2010 [Zugriff am 19.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
19. Baxter. Fachinformation Onkotrone [Online]. FachinfoService der Roten Liste. 1.8.2010 [Zugriff am 19.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
20. Pfizer. Fachinformation Estracyt /Estracyt 300 mg [Online]. FachinfoService der Roten Liste. 1.8.2011 [Zugriff am 19.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
21. Sanofi-Aventis. Fachinformation Jevtana 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Rote Liste: 01.04.2011. Cited 2011 Aug 19. 1-8.
22. National Cancer Institute -Drug dictionary. Definition Docetaxel [Online]. National Cancer Institute at the National Institute of Health. [Zugriff am 14.9.2011]. URL: <http://www.cancer.gov/drugdictionary?CdrID=41657>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

23. National Cancer Institute - Drug dictionary. Definition Mitoxantron [Online]. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. [Zugriff am 14.9.2011]. URL: <http://www.cancer.gov/drugdictionary?CdrID=39219>.
24. National Cancer Institute - Drug dictionary. Definiton Estramustin [Online]. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. [Zugriff am 14.9.2011]. URL: <http://www.cancer.gov/drugdictionary?CdrID=39235>.
25. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Neue Arzneimittel 2011-023: Jevtana® (Cabazitaxel) [Online]. AKDAE, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer. 2011 [Zugriff am 14.9.2011]
26. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148-59.
27. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
28. Janssen-Cilag. Fachinformation ZYTIGA® 250mg Tabletten [Online]. FachinfoService der Roten Liste. 9.2011 [Zugriff am 19.9.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de/FachInfo/data/fi/pdf/01/32/013267.pdf>.
29. Food and Drug Administration. ZYTIGA™ (abiraterone acetate) Tablets, NDA No. 202379: Prescribing Informations [Online]. Drugs@FDA. 28.4.2011 [Zugriff am 30.8.2011]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202379lbl.pdf.
30. Food and Drug Administration. ZYTIGA™ (abiraterone acetate) Tablets, NDA No. 202379: Approval Letter [Online]. Drugs@FDA. 28.4.2011 [Zugriff am 31.8.2011]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/202379s000ltr.pdf.
31. Health Canada. Notice of Decision for ZYTIGA [Online]. Health Canada - Sante Canada- Government. 2011 [Zugriff am 7.9.2011]. URL: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2011_zytiga_138343-eng.php.
32. Janssen-Cilag. ZYTIGA Fachinformation Schweiz [Online]. <http://www.swissmedic.ch/daten/00007/index.html?lang=de>. 8.2011 [Zugriff am 27.9.2011]
33. Product Monography PrZYTIGA™. 26.07.2011. 1-27. >>