

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.11.2018

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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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 nmCRPC eingesetzten Wirkstoffe und deren Wirkprinzipien.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

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>
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
LH	luteinisierendes Hormon
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
P-gp	p-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer

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™
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
13980224	EU/1/13/846/002	40 mg	112 Filmtabletten

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 bis dahin keine Metastasen vor, wird von einem „nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom“ (nmCRPC) gesprochen. Liegen im Gegensatz dazu 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.

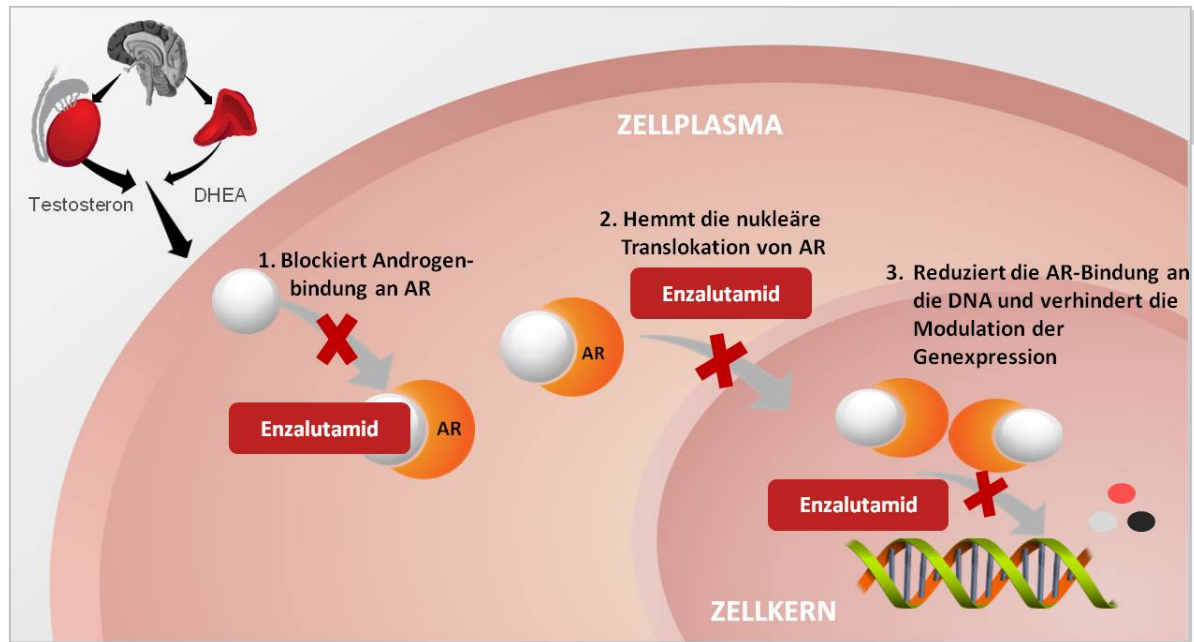


Abbildung 1: Dreistufiger Wirkmechanismus von Enzalutamid (AR: Androgenrezeptor, DHEA: Dehydroepiandrosteron) (Modifiziert nach [Tran 2009])

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Enzalutamid das Zellwachstum der Tumorzelle verlangsamt, deren 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 Europe B.V. 2018a] 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 nmCRPC sind die Antiandrogene Bicalutamid, Flutamid und Cyproteronacetat, die Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Antagonisten Abarelix und Degarelix (wobei Abarelix seit dem 01.06.2014 außer Vertrieb ist), die GnRH-Agonisten Buserelin, Goserelin, Histrelin, Leuprorelin und Triptorelin (wobei Histrelin seit dem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

01.03.2015 außer Vertrieb ist) sowie das Zytostatikum Estramustin zugelassen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018b, AstraZeneca GmbH 2015, AstraZeneca GmbH 2017, Ferring Pharmaceuticals A/S 2014, Medipha Santé 2018, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2015, STADAPHARM GmbH 2017, Takeda GmbH 2012, TEVA GmbH 2018] Der Androgenrezeptor-Antagonist Apalutamid befindet sich derzeit noch im europäischen Zulassungsprozess. [European Medicines Agency (EMA) 2018a]

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen. Es bindet an den Androgenrezeptor, blockiert diesen für Androgene, wie z. B. Dihydrotestosteron oder Testosteron, und inhibiert dadurch die Expression Androgen-regulierter Gene. [AstraZeneca GmbH 2017, Blackledge 1993] Auch Cyproteronacetat blockiert den Androgenrezeptor für die natürlichen Liganden und inhibiert damit die Genexpression. Darüber hinaus hat Cyproteronacetat eine starke hemmende Wirkung auf die Hypophyse sowie eine gestagenartige Wirkung. [TEVA GmbH 2018]

Flutamid ist ebenfalls ein Antiandrogen. Es inhibiert jedoch die Androgenaufnahme und/oder die nukleäre Bindung in den Zielorganen. [STADAPHARM GmbH 2017]

Die GnRH-Agonisten Buserelin, Goserelin, Histrelin, Leuprorelin und Triptorelin sind LHRH-Analoga mit höherer Aktivität und längerer Halbwertszeit als das natürliche LHRH. Wenn diese Agonisten eine längere Zeit gegeben werden, führt dies zu einer Abnahme der LHRH-Rezeptoren in der Hypophyse. Dadurch wird die Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) unterdrückt, worauf wiederum die Testosteron-Synthese inhibiert wird bis auf ein Niveau von Kastration. Damit wird dann auch die Genexpression der androgen-regulierter Gene blockiert, die für das Wachstum des Prostatakarzinoms relevant sind. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018b, AstraZeneca GmbH 2015, Medipha Santé 2018, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2015]

Der GnRH-Antagonist Degarelix bindet hingegen an die GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse wodurch die Ausschüttung der Hormone, LH und FSH, und daraufhin auch die Ausschüttung von Testosteron unterdrückt wird. [Ferring Pharmaceuticals A/S 2014]

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 (NCI) at the National Institutes of Health 2018, Takeda GmbH 2012]

Enzalutamid besitzt einen deutlich umfassenderen Wirkmechanismus. Es ist ein Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalweges und greift hier an drei Stellen an (siehe Abbildung 1). Enzalutamid blockiert erstens den Androgenrezeptor (ähnlich Bicalutamid und Cyproteronacetat), 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 (ähnlich Flutamid) sowie die Rekrutierung von für die Transkription notwendigen Co-Aktivatoren [Scher 2012, Tran 2009], wodurch die Expression Androgenrezeptor-regulierter Gene gehemmt wird.

Apalutamid bindet ebenfalls wie Enzalutamid an den Androgenrezeptor, inhibiert das Tumorwachstum und die Androgen-abhängige Biosynthese durch die Beeinträchtigung der nukleären Translokation sowie die DNA-Bindung in den PCa-Tumorzellen. [Clegg 2012]

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 nmCRPC eingesetzten Wirkstoffe und deren Wirkprinzipien

	Enzalutamid (Xtandi)	Apalutamid (Erleada)	Bicalutamid (Casodex)	Flutamid (Fluta-cell)
Anwendungsgebiet(e)	<p>Zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom • 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. <p>[Astellas Pharma Europe B.V. 2018a]</p>	<p>Derzeit noch im Zulassungsverfahren [European Medicines Agency (EMA) 2018a]</p>	<p>entweder als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder • Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko <p>[AstraZeneca GmbH 2017]</p>	<p>Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH-Analagon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) • sowie bei Patienten, die bereits mit einem LHRH-Analagon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. • Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist. <p>[STADAPHARM GmbH 2017]</p>
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 androgenabhängiger Gene unterbunden wird. [Tran 2009]</p>	<p>Apalutamid bindet ebenfalls wie Enzalutamid an den Androgenrezeptor, inhibiert das Tumorwachstum und die Androgen-abhängige Biosynthese durch die Beeinträchtigung der nukleären Translokation sowie die DNA-Bindung in den PCa-Tumorzellen. [Clegg 2012]</p>	<p>Bicalutamid bindet kompetitiv an den normalen („wild type“) zellulären Androgen-Rezeptor, ohne die Genexpression zu aktivieren und unterbindet den Androgen-Stimulus auf die Prostata- bzw. Prostatakarzinomzelle. Die Rückbildung von Prostataumoren ist eine Folge dieser Hemmung. [AstraZeneca GmbH 2017]</p>	<p>Bei tierexperimentellen Untersuchungen zeigte Flutamid starke antiandrogene Wirkungen. Grundlage dieser antiandrogenen Wirkung ist eine Inhibition der Androgenaufnahme und/oder der nukleären Bindung in den Zielorganen. [STADAPHARM GmbH 2017]</p>

(Fortsetzung)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Cyproteronacetat (Cyproteronacetat-GRY)	Degarelix (Firmagon)	Buserelin (Profact®)	Triptorelin (Pamorelin®)
Anwendungsgebiet(e)	<ul style="list-style-type: none"> Zur palliativen Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird. Initial zur Verminderung des Flare-Phänomens, das zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum-Testosterons hervorgerufen wird. Zur Behandlung von Hitze-wallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten. Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen <p>[TEVA GmbH 2018]</p>	<p>ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormon-abhängigen Prostatakarzinom.</p> <p>[Ferring Pharmaceuticals A/S 2014]</p>	<p>ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiectomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.</p> <p>[Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2015]</p>	<p>ist indiziert zur Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. des lokalisierten Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie. <p>[Medipha Santé 2018]</p>
Wirkmechanismus	<p>Cyproteronacetat hemmt die Wirkung von (endogenen und exogenen) Androgenen auf die androgenabhängigen Organe und Funktionen durch kompetitive Hemmung der Androgenrezeptoren. Zu diesen Organen und ihren Funktionen zählen Haut (Talgdrüsen, Haar), Hoden, Prostata, Sexualtrieb und Spermio-genese. Zusätzlich zu dem antiandrogenen Effekt hat Cyproteronacetat auch eine starke antigonadotrope (hypophysenhemmende) und gestagenartige Wirkung.</p> <p>[TEVA GmbH 2018]</p>	<p>Degarelix ist ein selektiver Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Antagonist, der kompetitiv und reversibel an die hypophysären GnRH-Rezeptoren bindet, was eine schnelle Reduktion der Ausschüttung von Gonadotropinen, luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) zur Folge hat und dadurch die Ausschüttung von Testosteron durch die Hoden reduziert.</p> <p>[Ferring Pharmaceuticals A/S 2014]</p>	<p>Buserelin ist ein hochaktives Analogon des natürlichen Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH, LHRH). Der pharmakologische Effekt von Buserelin besteht initial in einer Stimulierung der Gonadotropin-freisetzung und der Testosteron-sekretion. Danach folgt eine fortschreitende Abnahme von Testosteron bis in den Bereich einer Kastration.</p> <p>[Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2015]</p>	<p>Triptorelin, ein GnRH-Agonist, wirkt als potenter Hemmer der Gonadotropin-Ausschüttung, wenn es kontinuierlich und in therapeutischen Dosen angewendet wird.</p> <p>[Medipha Santé 2018]</p>

(Fortsetzung)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Leuprorelin (Eligard)	Goserelin (Zoladex®)	Estramustin (Multosin®)
Anwendungs- gebiet(e)	ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fort-geschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018b]	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. [AstraZeneca GmbH 2015]	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms. [Takeda GmbH 2012]
Wirkmecha- nismus	Leuprorelinacetat ist ein synthetischer Nonapeptidagonist des natürlich vorkommenden Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), das bei kontinuierlicher Gabe die Gonadotropin-Sekretion der Hypophyse hemmt und beim Mann die testikuläre Steroidbildung supprimiert. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018b]	Die Behandlung mit Zoladex führt durch Senkung des Serumtestosterons in den Kastrationsbereich zur Wachstumshemmung hormon-abhängiger Prostatakarzinome. [AstraZeneca GmbH 2015]	Estramustin ist ein Zytostatikum, welches den Zellzyklus und damit die Zellteilung und das Tumorwachstum 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. [Takeda GmbH 2012]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Behandlung von Enzalutamid wird zusätzlich zu der ADT mit LHRH gegeben. LHRH senkt dabei das Testosteron auf Kastrationsniveau, was ebenfalls mit einem chirurgischen Eingriff, der Orchiektomie durchgeführt werden kann. Wird das Prostatakarzinom resistent gegenüber der Kastration, müssen weitere Maßnahmen ergriffen werden. Hier setzt dann Enzalutamid an, um auf weiteren Ebenen die Expression androgenabhängiger Gene zu unterbinden.

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 Dossiers 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 nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.	nein	23.10.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben wurden der Produktinformation von Xtandi sowie von der Webseite der Europäischen Arzneimittelbehörde entnommen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018a, European Medicines Agency (EMA) 2018b]

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
Xtandi ist angezeigt 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.	28.11.2014

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 sowie von der Webseite der Europäischen Arzneimittelbehörde entnommen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018a, European Medicines Agency (EMA) 2018b]

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. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 29.10.2018]. 2018a.
3. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 10.08.2018]. 2018b.
4. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 10,8 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 29.03.2018]. 2015.
5. AstraZeneca GmbH. Casodex® 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 29.03.2018]. 2017.
6. Auclerc, G., Antoine, E. C., Cajfinger, F., Brunet-Pommeyrol, A., Agazia, C. et al. Management of advanced prostate cancer. *Oncologist.* 2000; 5: 36-44.
7. Blackledge, G. Casodex - mechanisms of action and opportunities for usage. *Cancer* 1993; 72(12 Suppl): 3830-3.

8. 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.
9. Clegg, N. J., Wongvipat, J., Joseph, J. D., Tran, C., Ouk, S. et al. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* 2012; 72(6): 1494-503.
10. European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 17-20 September 2018 [online]. Stand: 17.09.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-september-2018-meeting_en.pdf [Zugriff: 03.10.2018]. 2018a.
11. European Medicines Agency (EMA). Xtandi - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. Stand: 2018. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002639/WC500176824.pdf [Zugriff: 01.04.2018]. 2018b.
12. Ferring Pharmaceuticals A/S. FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 10.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 29.03.2018]. 2014.
13. 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.
14. 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.
15. Medipha Santé. Pamorelin® LA 11,25 mg: Fachinformaton [online]. Stand: 03.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2018]. 2018.
16. National Cancer Institute (NCI) at the National Institutes of Health. National Cancer Institute - Drug dictionary. Definition Estramustin [online]. Stand: NN. URL: <http://www.cancer.gov/drugdictionary?CdrID=39235> [Zugriff: 08.10.2018]. 2018.
17. 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.

18. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantatmittel: Fachinformation [online]. Stand: 06.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 29.03.2018]. 2015.
19. 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.
20. 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.
21. STADAPHARM GmbH. FLUTA-cell® 250 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: www.gelbe-liste.de [Zugriff: 24.09.2018]. 2017.
22. Takeda GmbH. Multosin® 140 Multosin® 280: Fachinformation [online]. Stand: 11.2012. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 29.03.2018]. 2012.
23. TEVA GmbH. Cyproteronacetat-GRY® 50 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2018]. 2018.
24. 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.
25. Zahreddine, H., Borden, K. L. Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Front. Pharmacol.* 2013; 4: 28.