

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Apalutamid (Erleada<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

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

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet HRnm-CRPC oder mHSPC.....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Struktur- und Summenformel von Apalutamid .....	7
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Apalutamid.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
ASI	Androgensignal-Inhibitor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRPC	kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CYP17	17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HRnm-CRPC	Hochrisiko-nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
LH	luteinisierendes Hormon
mHSPC	metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom
nm-CRPC	nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
PCa-Zellen	Prostatakarzinomzellen
PSA	prostataspezifisches Antigen
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

<b>Wirkstoff:</b>	Apalutamid
<b>Handelsname:</b>	Erleada®
<b>ATC-Code:</b>	L02BB05

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
14261678	EU/1/18/1342/001 EU/1/18/1342/002	60 mg	4x28 Filmtabletten 5x24 Filmtabletten

	EU/1/18/1342/003		120 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.*

Das Wachstum des Adenokarzinoms der Prostata weist eine ausgeprägte Abhängigkeit von männlichen Sexualhormonen, den Androgenen, auf. Bei Männern werden Androgene hauptsächlich in den Hoden in Form von Testosteron synthetisiert, aber auch in geringen Mengen in der Nebennierenrinde, v.a. in Form von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion. Die Androgensynthese in diesen beiden Organen wird durch die Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH) bzw. des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen stimuliert. LH und ACTH wiederum werden durch die hypothalamische Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bzw. Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) reguliert. Androgene üben ihre Wirkung auf Prostatakrebszellen aus, indem sie durch Bindung an den Androgenrezeptor- (AR-)Wachstumssignale aktivieren, die zur Proliferation der Prostatakrebszelle führen (1).

Die Abhängigkeit des Prostatakarzinoms von Androgenen ist bei interventionsbedürftigen Prostatakrebspatienten der primäre therapeutische Angriffspunkt. Ziel ist es, durch eine Androgendeprivationstherapie (ADT) den Testosteronspiegel auf das sogenannte Kastrationsniveau (definiert als Serum-Testosteronspiegel <50 ng/dl) zu senken, und damit das Tumorwachstum so lange wie möglich aufzuhalten. Die Unterbindung der Testosteronproduktion kann dabei durch chirurgische Kastration mittels Orchiektomie oder durch eine medikamentöse Intervention erfolgen. Zur primären medikamentösen Absenkung des Testosteronspiegels wird in Leitlinien die Gabe von GnRH-Agonisten/Antagonisten empfohlen (2). Anders als die beschriebene ADT, blockieren Antiandrogene als AR-Antagonisten die Wirkung von Testosteron direkt an der Tumorzelle durch die kompetitive Bindung an den AR.

Unabhängig von der gewählten Intervention ist das Therapieziel die bestmögliche Inaktivierung des Androgen-Signalwegs, um einem weiteren Wachstum des Tumors entgegenzutreten. Aus diesem Grund ist ein zentraler Angriffspunkt von Hormontherapien die Inaktivierung des AR und damit das Stoppen von Wachstumssignalen über den AR-Signalweg (1, 3, 4).

Initial sprechen nahezu alle Adenokarzinome der Prostata auf eine konventionelle ADT an, wodurch ein weiteres Wachstum des Tumors zunächst aufgehalten werden kann.

Davon profitieren auch Männer mit einem im Krankheitsverlauf oder bereits bei Erstdiagnose metastasierten Prostatakarzinom, die fast ausnahmslos auf eine primäre Behandlung mit einer ADT ansprechen. Man spricht deshalb auch vom metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Als Reaktion auf die Unterdrückung des AR-Signalwegs im Verlauf einer längeren ADT bzw. Inhibition des AR kommt es regelhaft zu einem Adaptionsprozess der Prostatakarzinomzellen, der über verschiedene Mechanismen zur Reaktivierung der AR-vermittelten Wachstumssignale führt. In der Literatur werden hierfür u.a. die Entstehung von Mutationen und Splicevarianten des AR genannt, die über alternative Liganden bzw. ohne Bindung von Liganden Wachstumsaktivität besitzen. Des Weiteren kann die Tumorzelle dem niedrigen Testosteronspiegel durch eine Überexpression von AR entgegenwirken.

Zusätzlich kann ein Teil der Tumorzellen die Fähigkeit erlangen, intrazellulär selbst Androgene für das Tumorwachstum herzustellen (1, 4, 5). Auf den Adaptionsprozess folgt trotz eines Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau nahezu ausnahmslos ein erneutes Wachstum des Tumors (6). Das erneute Tumorwachstum unter Beibehaltung der konventionellen ADT mit Serum-Testosteronspiegeln auf Kastrationsniveau wird regelhaft erstmalig über einen Wiederanstieg des prostataspezifischen Antigen- (PSA-)Werts diagnostiziert. Dieser Wiederanstieg unter den oben dargelegten Bedingungen markiert auch gleichzeitig den Progress der Erkrankung in das Stadium des sogenannten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC).

Vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus einer konventionellen ADT, die lediglich die Androgenproduktion in den Hoden hemmt, und der potenziellen Mechanismen der Kastrationsresistenz erscheint es sinnvoll, die Wirkung von Testosteron am AR so vollständig wie möglich zu verhindern. Dieser Therapieansatz wird mit der Hinzunahme des wirksamen Antiandrogens Apalutamid zu der ADT erzielt. Hierdurch kann die Wirkung von Testosteron als Wachstumsfaktor noch effektiver verringert und somit das weitere Tumorwachstum aufgehalten bzw. verlangsamt werden. Als Folge kann der Übergang in das Stadium der Kastrationsresistenz sowie das Versterben deutlich hinausgezögert werden.

Im Vergleich zu den Antiandrogenen der ersten Generation, ist Apalutamid (JNJ-56021927) als Androgensignal-Inhibitor (ASI) der neueren Generation ein selektiver Inhibitor des AR. Apalutamid nutzt die bestehende Abhängigkeit des mHSPC von AR-vermittelten Wachstumssignalen, um über eine umfassende Inhibition des AR das Tumorwachstum und damit den Progress der Erkrankung signifikant zu verzögern. Abbildung 1 zeigt die chemische Strukturformel.

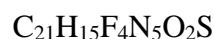
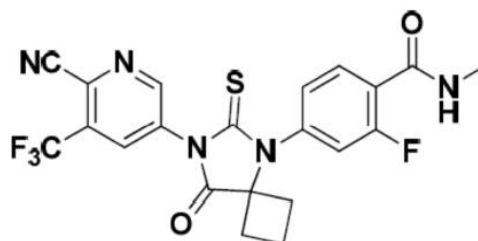


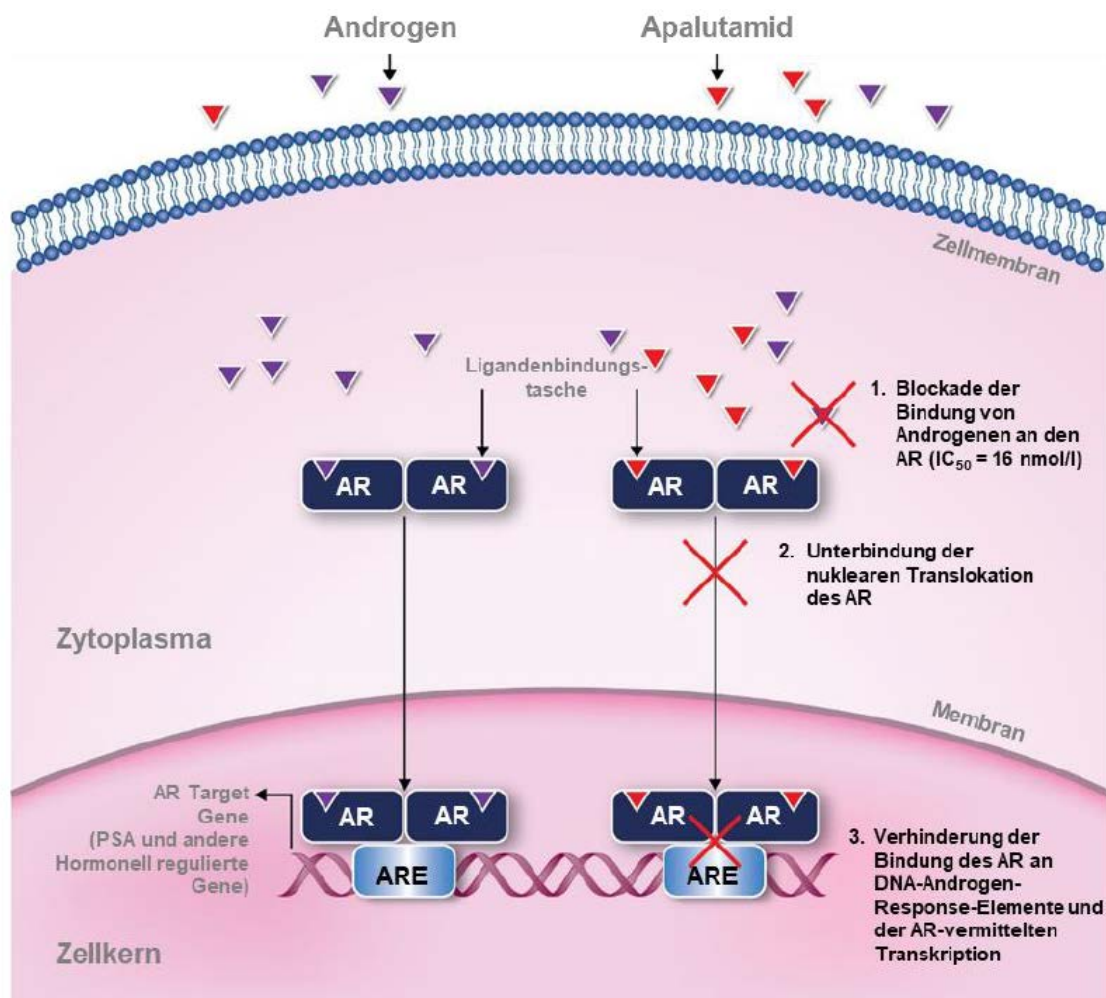
Abbildung 1: Struktur- und Summenformel von Apalutamid



Der Wirkstoff Apalutamid wurde zur Behandlung des Prostatakarzinoms entwickelt, um mit höherer Affinität ( $IC_{50}$ : 16 nmol/l) an den AR zu binden und damit Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren (4). Der Wirkmechanismus von Apalutamid beruht auf der Unterbrechung der AR-Signalkaskade an drei Stellen:

1. Antagonistische Wirkung des Wirkstoffs am AR selbst,
2. Hemmung der Translokation des AR in den Zellkern und
3. Hemmung der dortigen Bindung des AR an die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und der hierüber vermittelten Proliferation der Tumorzelle.

Die durch Apalutamid erreichte Hemmung der Androgen-regulierten Transkription unterdrückt die Expression von Genen, die für die Lebensfähigkeit und das Wachstum von Prostata Tumoren entscheidend sind. Abbildung 2 illustriert den Wirkmechanismus.



Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (4, 7)

Abbildung 2: Wirkmechanismus von Apalutamid

AR: Androgenrezeptor; ARE: Androgen-Response-Element; DNA: Deoxyribonucleic Acid;  $IC_{50}$ : mittlere inhibitorische Konzentration; l: Liter; nmol: Nanomol; PSA: prostataspezifisches Antigen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In präklinischen Prostatakrebsmodellen (Maus-Xenotransplantat-Modell) führt die Verabreichung von Apalutamid zu einer wirksamen Antitumoraktivität mit verringerter Tumorzellproliferation und erhöhter Apoptoserate. Durch diesen potenten Wirkmechanismus werden die Effekte der Androgene gehemmt und so das hormonabhängige Tumorwachstum verhindert. Damit ist das oral verfügbare Apalutamid - auch bei nachweislicher Kastrationsresistenz - hochwirksam, sodass es möglich ist, einen größeren therapeutischen Erfolg über die vollständigere Inaktivierung des AR zu erzielen. Dies wurde in Zelllinien, die den klinischen Zustand der Kastrationsresistenz abbilden und bei denen ein Antiandrogen der ersten Generation signifikant weniger wirksam war, nachgewiesen (4).

*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.*

Apalutamid ist für das Hochrisiko-nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (HRnm-CRPC) zugelassen. Des Weiteren hat Apalutamid vor Einreichung dieses Dossiers im Januar 2020 eine Zulassung für das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom (mHSPC) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erhalten.

Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet HRnm-CRPC oder mHSPC.

<b>Substanz</b>	<b>Für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gemäß Fachinformation</b>
<b>Androgenentzugstherapie</b> mit GnRH-Agonisten oder -Antagonisten (z.B. Leuprorelin)	Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms (8).
<b>Enzalutamid</b>	Zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (9).
<b>Docetaxel</b>	Zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom, in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie, mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (10).
<b>Abirateronacetat</b>	Zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten mHSPC bei erwachsenen Männern (11).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Zielsetzung einer konventionellen ADT ist eine Hemmung der Testosteronproduktion. Neben der chirurgischen Kastration mittels Orchiektomie stellt die Gabe von GnRH-Agonisten/Antagonisten einen primären Ansatz zur medikamentösen Absenkung des Testosteronspiegels dar.

Die ADT mit GnRH-Agonisten führt über eine Stimulation des GnRH-Rezeptors zunächst zu einer gesteigerten Ausschüttung des LH aus der Hypophyse und damit auch der Testosteronausschüttung im Hoden. Aus diesem Grund wird zu Beginn der Therapie in der Regel kurzfristig ein Antiandrogen eingesetzt, um dieser anfänglich vermehrten Testosteronbildung („testosterone flare“) entgegenzuwirken. Die dauerhafte Gabe von GnRH-Agonisten verhindert durch einen negativen Feedbackmechanismus langfristig die Sekretion von LH, sodass in der Folge die Testosteronproduktion des Hodens zum Erliegen kommt. Die ADT mit GnRH-Antagonisten hingegen bewirkt über eine Blockade der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse eine direkte Absenkung des im Hoden produzierten Testosteronspiegels, sodass hierbei, im Gegensatz zu den GnRH-Agonisten, keine temporäre Therapie mit einem Antiandrogen erforderlich ist.

Das Ziel der Therapie mit GnRH-Agonisten/Antagonisten ist die Hemmung der Testosteronproduktion im Hoden mit Senkung des Serum-Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau, um damit das Tumorwachstum so lange wie möglich zu stoppen.

Zusätzlich zu einer ADT mittels GnRH-Agonisten/Antagonisten können Antiandrogene eingesetzt werden, um die AR-Signalkaskade direkt an der Tumorzelle zu hemmen. Als AR-Antagonisten besitzen Antiandrogene Pharmakophore der Androgene, weisen jedoch eine einzigartige Struktur auf, wodurch trotz Ähnlichkeiten die physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften variieren können. Antiandrogene der ersten Generation binden an den AR, verhindern so eine effektive Bindung natürlicher Liganden wie Testosteron und Dihydrotestosteron und damit eine Aktivierung der AR-Signalkaskade. Im Vergleich dazu ermöglichen Antiandrogene der neueren Generation wie der ASI Apalutamid darüber hinaus eine umfassendere Inaktivierung des AR-Signalweges: Apalutamid besitzt im Vergleich zu Antiandrogeneren der ersten Generation eine höhere Bindungsaffinität an den AR und entfaltet neben einer besseren antagonistischen Wirkung am AR selbst zusätzlich eine Hemmung der Translokation des AR in den Zellkern und eine Hemmung der dortigen Bindung des AR an die DNA und der hierüber vermittelten Proliferation der Tumorzelle (siehe Abbildung 2). Diese Wirkmechanismen führen zu einer stärker ausgeprägten Anti-Tumor-Aktivität durch Suppression der Tumorpheriferation und durch eine erhöhte Rate von Apoptose und Nekrose von Tumorzellen. Dadurch wird im Vergleich zu Antiandrogeneren der ersten Generation eine umfassendere Hemmung der Androgenwirkung an und in den Tumorzellen erreicht (4).

Im Gegensatz zu Antiandrogenen der ersten Generation bindet Apalutamid selektiv und irreversibel mit höherer Affinität an den AR und weist eine minimale Bindung an andere Hormon- und Neurotransmitterrezeptoren auf. So bindet Apalutamid mit einer bis zu 10-fach höheren Affinität an den AR und konkurriert dabei um dieselbe Bindungsstelle in der Ligandenbindungsdomäne des Rezeptors. Zudem konnten für Apalutamid keine signifikanten agonistischen Eigenschaften festgestellt werden, welche in der Regel das Tumorstadium stimulieren (4). Die Hemmung der Translokation des AR in den Zellkern und seiner dortigen Bindung an die DNA ist darüber hinaus ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal des Wirkstoffs Apalutamid zu Antiandrogenen der ersten Generation.

Im Vergleich zu Enzalutamid als einem weiteren Antiandrogen der neueren Generation unterscheidet sich Apalutamid in den oben erwähnten präklinischen Untersuchungen am Maus-Xenotransplantat-Modell hinsichtlich der Löslichkeit bzw. der Verbesserung der oralen Absorption und Membranpermeabilität sowie der Verringerung der Penetration des zentralen Nervensystems und der Plasmaproteinbindung. Weiterhin unterscheiden sich die Wirkstoffe in diesen präklinischen Untersuchungen in den relativen Mengen aktiver Metaboliten im Steady-State-Plasma. Zusätzlich ist festzuhalten, dass die Behandlung mit Apalutamid in diesen präklinischen Untersuchungen zu signifikanten Plasmaspiegeln des Ausgangsstoffes und seiner entsprechenden aktiven Metabolite im Maus-Xenotransplantat-Modell führt. Diese Unterschiede führen zu der Beobachtung, dass Apalutamid im Vergleich zu Enzalutamid bei gleicher Dosierung eine höhere Wirkstoffkonzentration im Tumor und gleichzeitig eine niedrigere Konzentration im Gehirn aufweist (4, 12). Abschließend sollte festgehalten werden, dass vergleichende klinische Daten bislang noch nicht vorliegen und somit entsprechende Effekte sich *in vivo* nur vermuten lassen.

Abirateronacetat wird *in vivo* zu Abirateron, einem steroidalen Androgen-Biosynthese-Inhibitor, umgewandelt. Während Apalutamid die AR-Signalkaskade unterbricht, hemmt Abirateron selektiv das Enzym 17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dieses Enzym wird in den Hoden, der Nebennierenrinde und auch in den Prostatakarzinomzellen (PCa-Zellen) selbst exprimiert und spielt eine Schlüsselrolle an zwei Stellen der Androgen-Biosynthese: 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 (5). Unter einer Behandlung mit Abirateron kann es durch die CYP17-Inhibition auch zu einer verringerten Produktion von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde und konsekutiv zu einem Mineralokortikoid-Überschuss kommen (13-16). Diesem wird durch die zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon zu Abirateron entgegengewirkt.

Bei der Chemo-Hormontherapie wird das Taxan-basierte Zytostatikum Docetaxel zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie eingesetzt (2). Das Taxan Docetaxel hemmt die Zellproliferation, indem es die Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli steigert und die Depolymerisation der Mikrotubuli verhindert (17).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Erleada <sup>®</sup> ist zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) indiziert.	Nein	Decision date: 27.01.2020  Notification date*: 29.01.2020	A
*Mit dem „Notification date“ gilt die Zulassung als erteilt.			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Erleada<sup>®</sup> (Stand: Januar 2020) (18).

### 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
Erleada <sup>®</sup> ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.	Decision date: 27.01.2020  Notification date*: 29.01.2020
*Mit dem „Notification date“ gilt die Zulassung als erteilt.	

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 zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Erleada<sup>®</sup> (Stand: Januar 2020) (18).

### 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 von Janssen-Cilag.

Die Informationen zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und zu den Wirkmechanismen der verschiedenen Therapieansätze wurden der aktuell gültigen S3-Leitlinie, den jeweiligen Fachinformationen, weiterführender Sekundärliteratur sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

## 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. Hu R, Denmeade SR, 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.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL 2019 [06.09.2019]*. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>.
3. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. *Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer*. *Science*. 2009;324(5928):787-790.
4. Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, Tran C, Ouk S, Dilhas A, et al. *ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment*. *Cancer Res*. 2012;72(6):1494-1503.
5. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. *Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target*. *Lancet Oncol*. 2009;10(10):981-991.
6. Ryan CJ, Tindall DJ. *Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically*. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3651-3658.
7. Janssen Research & Development. *Investigator's brochure. Aragon Pharmaceuticals, Inc. JNJ-56021927 (apalutamide). February 2018*. 2018.
8. Takeda GmbH. *Fachinformation Enantone<sup>®</sup> Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand: August 2018*. 2018 [2.01.2020]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
9. Astellas Pharma Europe B.V. *Fachinformation Xtandi<sup>™</sup> 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2018*. 2018 [2.01.2020]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
10. Aventis Pharma S.A. *Fachinformation TAXOTERE<sup>®</sup> 20 mg/1 ml, TAXOTERE<sup>®</sup> 80 mg/4 ml, TAXOTERE<sup>®</sup> 160 mg/8 ml. Stand: November 2019* 2019 [13.01.2020]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
11. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation ZYTIGA<sup>®</sup> 500 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019* 2019. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
12. Janssen-Cilag International N.V. *Response to European Medicines Agency CHMP Day 120 List of Questions: Clinical Aspects EMA/H/C/004452 for Apalutamide JNJ-*

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- 56021927 (*apalutamide*). EMA/H/C/004452. 16. Juli 2018. EDMS-ERI-164107936, 1.0. 2018.
13. 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)*. J Steroid Biochem Mol Biol. 1994;50(5-6):267-273.
  14. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer*. N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005.
  15. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. *Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth*. Cancer Res. 2008;68(11):4447-4454.
  16. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, et al. *Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer*. Br J Cancer. 2004;90(12):2317-2325.
  17. Extra JM, Rousseau F, Bruno R, Clavel M, Le Bail N, Marty M. *Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion*. Cancer Res. 1993;53(5):1037-1042.
  18. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation Erleada® 60 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2020*. 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).