

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.05.2020

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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Dreistufiger Wirkmechanismus von Enzalutamid	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
DANN	Desoxyribonukleinsäure
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 *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone* (LHRH)-Agonisten oder -Antagonisten (medikamentöse Kastration) die Testosteronproduktion in den Hoden unterdrückt. Dadurch sinkt die Konzentration des im Blut 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. (1) 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. (2-4) Schreitet das Tumorwachstum trotz Kastration fort, spricht man vom Erkrankungsstadium „kastationsresistentes Prostatakarzinom“ (CRPC). Liegen bis dahin keine Metastasen vor, wird von einem „nicht-metastasierten kastationsresistenten Prostatakarzinom“ (nmCRPC) gesprochen. Liegen im Gegensatz dazu Metastasen vor, wird das Stadium als „metastasiertes kastationsresistentes Prostatakarzinom“ (mCRPC) bezeichnet.

Enzalutamid ist ein starker Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalweges und greift an drei Stellen an (siehe Abbildung 1). Enzalutamid blockiert nicht nur den Androgenrezeptor (1), sondern hemmt zudem die Translokation des Rezeptorkomplexes in den Zellkern (2) und reduziert im Zellkern die Bindung des Rezeptorkomplexes an die Desoxyribonukleinsäure (DNA) sowie die Rekrutierung von für die Transkription notwendigen Co-Aktivatoren (3). (5, 6) Dadurch wird die Expression Androgenrezeptor-regulierter Gene gehemmt. Die Bindung an den Androgenrezeptor erfolgt dabei mit einer hohen Affinität.

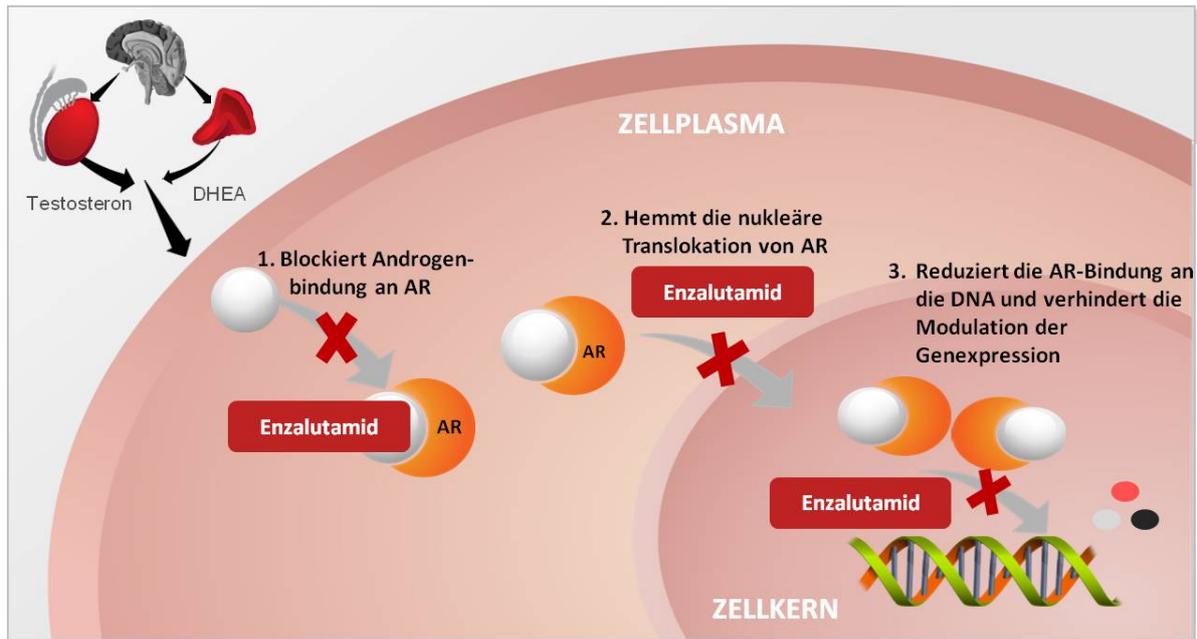


Abbildung 1: Dreistufiger Wirkmechanismus von Enzalutamid

Abkürzungen: AR: Androgenrezeptor, DHEA: Dehydroepiandrosteron); Quelle: modifiziert nach (6)

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Enzalutamid das Zellwachstum der Tumorzelle verlangsamt, deren Zelltod induziert und zu einer Verkleinerung des Tumors führt. (6-8) Weiterhin wurde nachgewiesen, dass Enzalutamid im Vergleich zu Bicalutamid keine agonistische Wirkung am Androgenrezeptor entfaltet. (3, 6, 8) Zudem stellt Enzalutamid kein Substrat für die Effluxtransporter p-Glykoprotein (P-gp) und *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) dar. (9) 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. (10)

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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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“.			

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

Die Angaben wurden der Produktinformation von Xtandi sowie von der Webseite der Europäischen Arzneimittelbehörde entnommen. (9, 11)

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
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 2-4 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.

Die Angaben wurden der Produktinformation von Xtandi sowie von der Webseite der Europäischen Arzneimittelbehörde entnommen. (9, 11)

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, der Fachinformation von Enzalutamid 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. 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.
2. Alva, A., Hussain, M. The changing natural history of metastatic prostate cancer. *Cancer J.* 2013; 19(1): 19-24.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.
10. Zahreddine, H., Borden, K. L. Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Front. Pharmacol.* 2013; 4: 28.
11. European Medicines Agency (EMA). Xtandi - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xtandi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [Zugriff: 23.03.2020]. 2020.