

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Apalutamid (Erleada<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.03.2020

# 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 .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Apalutamid .....	8
Abbildung 2-2: Struktur- und Summenformel von Apalutamid .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
ARE	Androgen-Response-Element
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration Resistant Prostate Cancer)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
dl	Deziliter
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
IC <sub>50</sub>	Mittlere inhibitorische Konzentration
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
LH-RHR	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon-Rezeptor
ng	Nanogramm
nm	Nicht-metastasiert
nmol	Nanomol
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
z. B.	Zum Beispiel

## 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 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (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 (1)

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	60 mg	4x28 Filmtabletten
	EU/1/18/1342/002		4x28 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 Androgenen auf. Bei Männern werden Androgene hauptsächlich von den Hoden in Form von Testosteron, in geringen Mengen aber auch von den Nebennieren als Androstendion synthetisiert. Diese beiden Organe werden durch die Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH) und des adrenocorticotropen Hormons stimuliert. Diese beiden Hormone wiederum werden selbst durch die hypothalamische Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bzw. Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) reguliert. Androgene üben ihre Wirkung auf Prostatakrebszellen aus, indem sie an den Androgenrezeptor (AR) binden und diesen somit als Wachstumsfaktor aktivieren, sodass dadurch der Tumor proliferiert. (2)

Die Abhängigkeit des Prostatakarzinoms von männlichen Sexualhormonen wird bei interventionsbedürftigen Prostatakrebspatienten als primärer, nichtkurativer therapeutischer Angriffspunkt mit dem Ziel genutzt, durch eine Androgendeprivationstherapie (ADT) den Testosteronspiegel auf das sogenannte Kastrationsniveau (definiert als Serum Testosteronlevel < 50 ng/dl) zu senken, um damit den Progress der Erkrankung aufzuhalten. Die Unterbindung der Testosteronproduktion kann dabei durch chirurgische Kastration mittels Orchiectomie oder durch eine medikamentöse Intervention erfolgen. Zur primären medikamentösen Absenkung des Testosteronspiegels wird in Leitlinien die Gabe von GnRH-Agonisten/Antagonisten empfohlen (3). Während sowohl die chirurgische Kastration als auch die Behandlung mit GnRH-Agonisten/Antagonisten die Testosteronproduktion im Körper unterdrücken, blockieren Antiandrogene die Wirkung von Testosteron an den Tumorzellen selbst.

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 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 und dem Follikelstimulierenden Hormon (FSH), sodass in der Folge die Testosteronproduktion des Hodens zum Erliegen kommt.

Die ADT mit GnRH-Antagonisten hingegen bewirkt über eine Blockade der luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormon-Rezeptoren (LH-RHR) 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.

Unabhängig von der gewählten Intervention ist das Therapieziel die Inaktivierung des AR, um einem weiteren Wachstum des Tumors entgegenzutreten. Aus diesem Grund ist ein zentraler Angriffspunkt von Hormontherapien die Inaktivierung des AR-Signalweges, insbesondere über die Ligandenbindungsdomäne des AR. (2, 4, 5)

Initial sprechen nahezu alle Adenokarzinome der Prostata auf eine konventionelle ADT an, wodurch ein weiteres Wachstum des Tumors zunächst aufgehalten werden kann. Im Verlauf einer längeren ADT kommt es regelhaft zu einem Adaptionsprozess der Prostatakarzinomzelle an das testosteronarme Milieu sowie zur Entwicklung von verschiedenen Mechanismen zur Reaktivierung des AR-Signalwegs. Als Gründe hierfür werden in der Literatur unter anderem eine Überexpression und Mutationen im AR genannt, was zu Resistenzbildungen gegenüber der konventionellen ADT führen kann. Zusätzlich kann ein Teil der Tumorzellen die Fähigkeit erlangen, intrazellulär selbst Androgene herzustellen. (2, 5, 6) Aus dem Adaptionsprozess folgt trotz eines Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau nahezu ausnahmslos ein erneutes Wachstum des Tumors (7). Das erneute Tumorstadium unter Beibehaltung der konventionellen ADT wird regelhaft erstmalig über einen diagnostischen Wiederanstieg des Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Werts festgestellt, trotz Serum Testosteronlevel auf Kastrationsniveau. Dieser Wiederanstieg markiert auch gleichzeitig den Progress der Erkrankung in das Stadium des sogenannten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC).

Alternativ zu einer Androgendeprivation mittels GnRH-Agonisten/Antagonisten können Antiandrogene eingesetzt werden, um die AR-Signalkaskade in der Zelle zu hemmen. Antiandrogene teilen bestimmte Pharmakophore, die jeweiligen Moleküle weisen jedoch eine einzigartige Struktur auf, wodurch trotz Ähnlichkeiten die physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften variieren können. Antiandrogene der ersten Generation wie Bicalutamid binden an den Androgen-Rezeptor, verhindern so eine effektive Bindung natürlicher Liganden wie Testosteron und Dihydrotestosteron und damit eine Aktivierung der Signalkaskade. Im Vergleich dazu ermöglichen Antiandrogene der neueren Generation wie der Androgensignal-Inhibitor Apalutamid darüber hinaus eine umfassendere Inaktivierung des AR-Signalweges. Durch eine höhere Bindungsaffinität als Antiandrogene der ersten Generation entfalten Antiandrogene der neueren Generation eine bessere antagonistische Wirkung nicht nur am AR selbst, sondern zusätzlich eine Hemmung der Translokation des AR in den Zellkern und eine Hemmung der dortigen Bindung des AR an die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und der hierüber vermittelten Proliferation der Tumorzelle (siehe Abbildung 2-1). 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 zur ADT mit Antiandrogeneren der ersten Generation eine umfassendere Hemmung der Androgenwirkung an und in den Tumorzellen erreicht. (5)

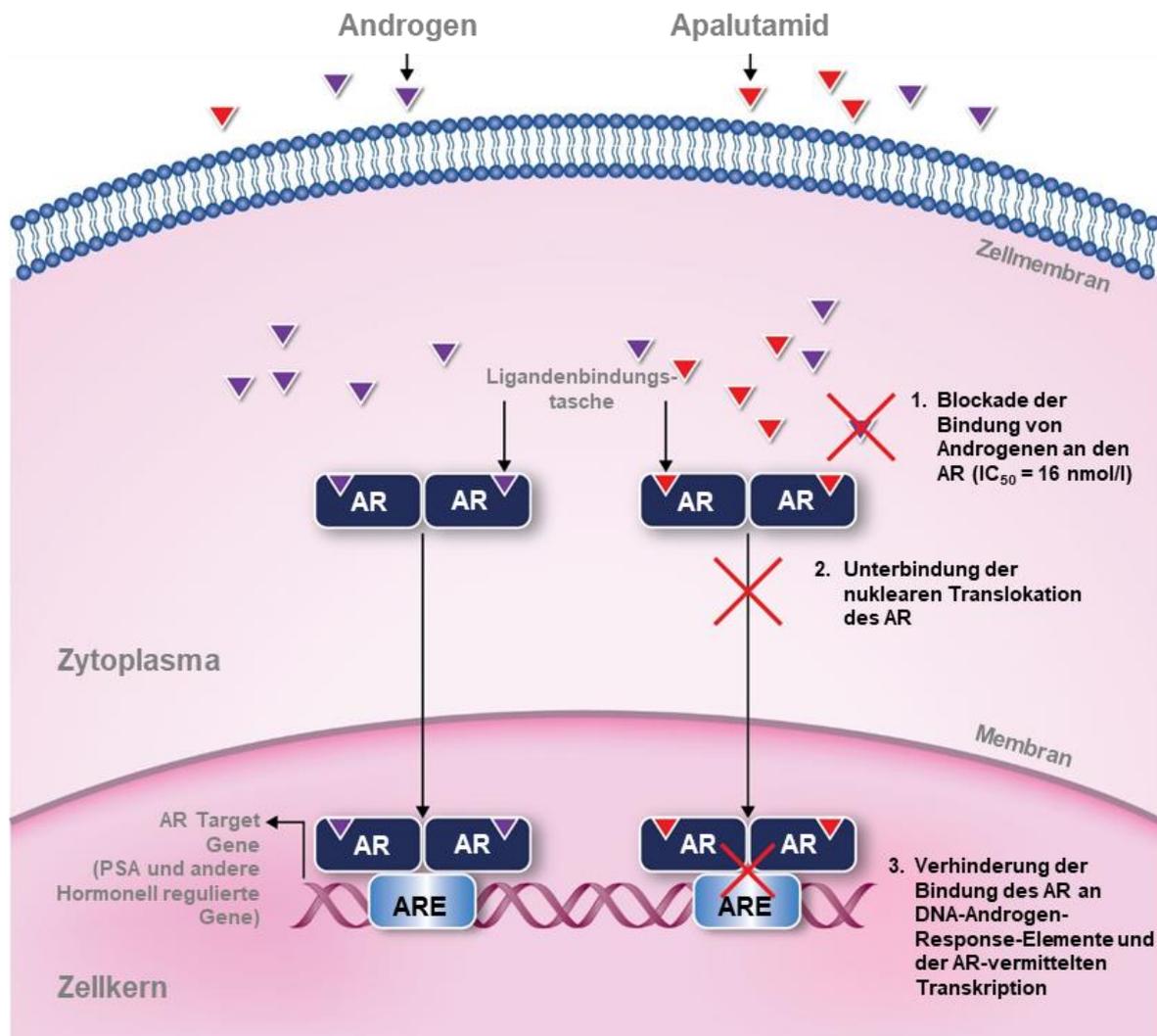


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Apalutamid

Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (5, 8)

AR: Androgenrezeptor; ARE: Androgen-Response-Element; DNA: Desoxyribonukleinsäure;  $IC_{50}$ : Mittlere inhibitorische Konzentration; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Ungeachtet des Progresses in das kastrationsresistente Erkrankungsstadium, welches auf ein Therapieversagen der ADT aufgrund der oben erwähnten Resistenzmechanismen zurückzuführen ist, bleibt eine fortgesetzte Abhängigkeit der Prostatakarzinomzelle von der AR-Signalgebung erhalten, sodass eine über die konventionelle ADT hinausgehende, umfassendere Inaktivierung des AR weiterhin einen Angriffspunkt für eine erfolgreiche Therapie darstellt (5).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Vergleich zu den Anti-Androgenen der ersten Generation, wie z. B. Bicalutamid, ist Apalutamid (JNJ-56021927) als Androgensignal-Inhibitor der neueren Generation ein selektiver Inhibitor des AR, der die weiterhin bestehende Abhängigkeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms von der AR-Signalgebung nutzt, um über eine umfassendere Inaktivierung des AR das Tumorwachstum und damit den Progress der Erkrankung zu stoppen. Abbildung 2-2 zeigt die chemische Strukturformel.

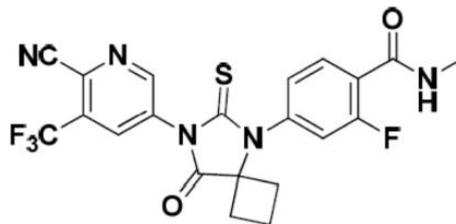


Abbildung 2-2: Struktur- und Summenformel von Apalutamid

Der Wirkstoff Apalutamid wurde zur Behandlung des Prostatakarzinoms entwickelt, um mit höherer Affinität (Mittlere inhibitorische Konzentration ( $\text{IC}_{50}$ ): 16 nmol/l) als Bicalutamid an den AR zu binden und damit Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren (5). Der Wirkmechanismus von Apalutamid beruht auf der Unterbrechung der Androgensignalkaskade 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 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 Prostatatumoren entscheidend sind.

In präklinischen Prostatakrebsmodellen wie dem 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 weiterhin hormonabhängige Tumorwachstum verhindert. Damit ist das oral verfügbare Apalutamid auch bei nachweislicher Kastrationsresistenz hochwirksam, wodurch es möglich ist, diese zu überwinden und weiterhin einen therapeutischen Erfolg über die Inaktivierung des AR zu erzielen. Dies wurde in Zelllinien, die den klinischen Zustand der Kastrationsresistenz abbilden und bei denen Bicalutamid als ein Antiandrogen der ersten Generation signifikant weniger wirksam war, nachgewiesen. (5)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**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 <sup>a</sup>
Erleada® ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.	Nein	Decision Date: 14.01.2019 Notification Date <sup>1</sup> : 16.01.2019	A
1 = Mit dem „Notification date“ gilt die Zulassung als erteilt.			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Erleada® (Stand: Januar 2020) (9).

**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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Erleada® ist zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) indiziert.	Decision Date: 27.01.2020 Notification Date <sup>1</sup> : 29.01.2020
1 = Mit dem „Notification date“ gilt die Zulassung als erteilt.	

*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 zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Erleada® mit Stand Januar 2020 (9).

### 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. DIMDI. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020* 2019 [27.01.2020]. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
2. 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.
3. 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>.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Ryan CJ, Tindall DJ. *Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically*. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3651-3658.
8. Janssen Research & Development. *Investigator's brochure. Aragon Pharmaceuticals, Inc. JNJ-56021927 (apalutamide). February 2018.* 2018.
9. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Erleada® 60 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2020* 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).