

Prostatakarzinom und Covid-19-Pandemie: EAU empfiehlt orale Hormonersatztherapie

*Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt in ihrem Leitlinien Update 2020, bei Prostatakarzinompatienten mit hoher Behandlungspriorität orale Hormontherapien einer Chemotherapie vorzuziehen sowie den Einsatz von Steroiden sorgfältig abzuwägen.¹ Mit XTANDI™ (Enzalutamid) steht eine innovative und zugleich wirtschaftliche orale Hormonersatztherapie für die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) bei erwachsenen Männern zur Verfügung.*²*

Die Covid-19-Pandemie stellt die Tumorthherapie vor allem bei Patienten mit hoher Behandlungspriorität vor ganz neue Herausforderungen. Die EAU trägt dem mit ihrem Leitlinien Update 2020 Rechnung:

Für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und hoher Behandlungspriorität empfiehlt sie, orale Hormontherapien der Chemotherapie vorzuziehen und den Einsatz von Steroiden sorgfältig abzuwägen.¹ So sollte insbesondere der Einsatz von Abirateron plus Prednison überdacht werden.¹

XTANDI™ ermöglicht in der Erstlinientherapie des asymptomatisch/mild symptomatischen mCRPC² eine wirksame und gut verträgliche steroidfreie Therapie mit klarem Überlebensvorteil im Vergleich zu alleiniger ADT^a. Es kann die Erkrankung stabilisieren, die Progression verzögern^b und eine gute Lebensqualität aufrechterhalten^c. Im Anschluss an die XTANDI™-Behandlung sind weitere Therapieoptionen möglich. Es ist kein spezielles zusätzliches Monitoring der Therapie nötig und die Einnahme ist oral, so dass Patientenkontakte in Klinik und Praxis auf ein erforderliches Minimum reduziert werden können.

Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC)¹

Priorität

Evidenz COVID-Empfehlung Erstlinie

Niedrige Priorität

Klinischer Schaden (Progression, Metastasen) nicht wahrscheinlich, wenn Therapie 6 Monate verschoben wird

Verschiebung um 6 Monate

Mittlere Priorität

Klinischer Schaden (Progression, Metastasen) möglich, wenn Therapie 3-4 Monate verschoben wird, aber nicht wahrscheinlich

Behandlung zum Ende des 3. Monats

Hohe Priorität

Klinischer Schaden (Progression, Metastasen) und (Krebsbedingter) Tod sehr wahrscheinlich, wenn Therapie länger als 6 Wochen verschoben wird

2

Behandlung innerhalb von 6 Monaten

Behandlung von Patienten mit mCRPC mit lebensverlängerten Medikamenten. Wahl der Erstlinientherapie, basierend auf dem Performance-Status, Symptomen, Komorbiditäten, Lokalisation und Ausbreitung der Erkrankung, Patienten-Präferenz und der vorherigen Therapie im HSPC, sowie der med. Ressourcen und dem spez. Risiko während der COVID-19-Pandemie[#]

Notfall

Lebensbedrohliche Situation oder Schmerzen (Opioide notwendig)

Behandlung innerhalb von 24 h

Tabelle adaptiert nach EAU Guidelines Office Rapid Reaction Group

Nicht zuletzt zeigt XTANDI™, dass eine innovative Therapie wirtschaftlich sein kann: Derzeit bestehen Rabattverträge für über 57 Mio. GKV-Versicherte, u. a. mit Barmer, DAK-Gesundheit, TK, zahlreichen BKKen, einige AOKen und IKKen.³

Mit freundlicher Unterstützung von Astellas Pharma GmbH

a Medianes Gesamtüberleben von Chemotherapie-naiven Patienten mit a-/mildsymptomatischem mCRPC unter Enzalutamid plus

ADT 35,3 Monate vs. 31,3 Monate mit Placebo⁴

b Medianes rPFS (radiografisches progressionsfreies Überleben) von Chemotherapie-naiven Patienten mit a-/mildsymptomatischem

mCRPC 20,0 Monate vs. 5,4 Monate mit Placebo⁴

c Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Scores bei Chemotherapie-naiven Patienten mit a-/mildsymptomatischem mCRPC

11,3 Monate vs. 5,6 Monate mit Placebo⁵

* XTANDI ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Männer mit:

- nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC)

- metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine

Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist

- mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Chemotherapie sollte so gut es geht vermieden werden. Wenn absolut notwendig: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen mit G-CSF, um die Anzahl an Besuchen zu vermeiden oder 50 mg/m² alle 2 Wochen. Cabazitaxel 20 mg/m² mit G-CSF sollte gegeben werden, wenn es indiziert ist und keine andere Therapieoption möglich ist. Sipuleucel T sollte nicht verwendet werden (Ressourcen werden benötigt) - **Abirateron mit 10 mg Prednison täglich sollte überdacht werden (Steroid-Verwendung).**

1 Ribal MJ et al. EAU Guideline Adaption, EAU Guidelines Office Rapid Reaction Group 2020

2 Fachinformation XTANDI™, nach aktuellem Stand

3 Beer et al., Eur Urol 2017; 71:151-154 I

4 Beer et al., N Engl J Med 2014;371(5):424-33

5 <https://www.deutschesarztportal.de/wirtschaftlichkeit/aktuelle-rabattvertraege/rabattvertraege-zu-originalen/>, Stand 15.04.2021

Xtandi™ 40 mg Filmbtabletten; Xtandi™ 80 mg Filmbtabletten. Wirkstoff: Enzalutamid. **Zusammensetzung:** Xtandi 40/80 mg Filmbtablette: Jede Filmbtablette enthält: *Wirkstoff:* 40/80 mg Enzalutamid. *Sonstige Bestandteile:* Tablettkern: Hypromelloseacetatsuccinat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Tablettüberzug: Hypromellose, Talkum, Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (*castration-resistant prostate cancer*, CRPC) (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ in der Fachinformation), erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ in der Fachinformation), sowie Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitte 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ und 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ in der Fachinformation). **Nebenwirkungen:** Zusammenfassung des Sicherheitsprofils: Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Asthenie/Fatigue, Hitzewallungen, Hypertonie, Frakturen und Stürze. Weitere wichtige Nebenwirkungen schließen kognitive Störungen und Neutropenie ein. Ein Krampfanfall trat bei 0,5 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten, bei 0,1 % der Patienten, die Placebo erhielten und bei 0,3 % der mit Bicalutamid behandelten Patienten auf. Seltene Fälle des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms wurden bei mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Zusammenfassung der Nebenwirkungen (tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen: siehe Tabelle 1 in der Fachinformation): Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt. Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind (Organklasse nach dem MedDRA System/Häufigkeit): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie; nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Thrombozytopenie. Erkrankungen des Immunsystems: Nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Gesichtssödem, Zungenödem, Lippenödem, Pharynxödem. Psychiatrische Erkrankungen: Häufig: Angst; gelegentlich: visuelle Halluzinationen. Erkrankungen des Nervensystems: Häufig: Kopfschmerzen, Gedächtnisstörung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Restless-Legs-Syndrom; gelegentlich: kognitive Störung, Krampfanfall (Beurteilt mit Hilfe der narrow SMQs von 'Konvulsionen', einschließlich Krampfanfall, Grand-Mal-Anfall, komplexe partielle Krampfanfälle, partielle Krampfanfälle und Status epilepticus. Dies schließt seltene Fälle von Krampfanfällen mit tödlich verlaufenden Komplikationen ein); nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom. Herzerkrankungen: Häufig: ischämische Herzerkrankung (Beurteilt mit Hilfe der narrow SMQs von 'Myokardinfarkt' und 'Andere ischämische Herzerkrankung', einschließlich der folgenden bevorzugten Bezeichnungen, die in randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studien bei mindestens zwei Patienten beobachtet wurden: Angina pectoris, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkte, akuter Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris, Myokardischämie und Koronaratherosklerose); nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): QT-Verlängerung (siehe Abschnitte „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). Gefäßerkrankungen: Sehr häufig: Hitzewallungen, Hypertonie. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Häufig: trockene Haut, Juckreiz; nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Hautausschlag. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Sehr häufig: Frakturen (beinhalten alle bevorzugten Bezeichnungen mit dem Wort ‚Fraktur‘ der Knochen); nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Myalgie, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen. Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Häufig: Gynäkomastie. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Sehr häufig: Asthenie, Fatigue. Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Sehr häufig: Stürze. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: **Krampfanfall:** In den kontrollierten klinischen Studien kam es bei 22 von 4.168 Patienten (0,5 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen drei Patienten (0,1 %), die Placebo erhielten, und ein Patient (0,3 %), der Bicalutamid erhielt, einen Krampfanfall erlitten. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisesskalationsstudie zeigen. Aus den kontrollierten Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen. In der einarmigen Studie 9785-CL-0403 (UPWARD) zur Beurteilung der Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für einen Krampfanfall (davon hatten 1,6 % Krampfanfälle in der Vorgeschichte) erlitten 8 von 366 (2,2 %) Patienten, die Enzalutamid erhielten, einen Krampfanfall. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,3 Monate. Über welchen Mechanismus Enzalutamid möglicherweise die Krampfschwelle senkt, ist nicht bekannt, könnte aber mit Daten aus *In-vitro*-Studien erklärt werden, die zeigten, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit an den GABA-aktivierten

Chloridkanal binden und diesen inhibieren können. *Ischämische Herzerkrankung*: In randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien trat bei 3,7 % der Patienten, die mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie behandelt wurden, eine ischämische Herzerkrankung auf im Vergleich zu 1,5 % der Patienten, die Placebo plus Androgenentzugstherapie erhielten. Bei 15 (0,4 %) Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden, und 2 (0,1 %) Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kam es zu einer ischämischen Herzerkrankung mit Todesfolge. Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen: Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**: Risiko von Krampfanfällen: Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte bei Patienten, die Krampfanfälle entwickeln, von Fall zu Fall getroffen werden. Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom: Es liegen seltene Berichte über posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt werden (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). PRES ist eine seltene, reversible neurologische Störung, die mit schnell entstehenden Symptomen, einschließlich Krampfanfall, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen, mit oder ohne assoziierter Hypertonie, auftreten kann. Die Diagnose eines PRES bedarf der Bestätigung durch eine bildgebende Untersuchung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRT). Es wird empfohlen, Xtandi bei Patienten, die PRES entwickeln, abzusetzen. Sekundäre Primärtumore: In klinischen Studien wurden Fälle von sekundären Primärtumoren bei Patienten berichtet, die mit Enzalutamid behandelt wurden. In klinischen Phase-III-Studien waren die am häufigsten berichteten Ereignisse bei mit Enzalutamid behandelten Patienten, die auch häufiger als unter Placebo auftraten, Blasenkrebs (0,3 %), Adenokarzinom des Kolons (0,2 %), Übergangszellkarzinom (0,2 %) und Blasenübergangszellkarzinom (0,1 %). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, wenn sie während der Behandlung mit Enzalutamid Anzeichen von gastrointestinaler Blutung, makroskopischer Hämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder Harndrang bemerken. Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln: Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen (siehe Beispiele in Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). Bevor die Behandlung mit Enzalutamid begonnen wird, sollte man sich einen Überblick über die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel verschaffen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate für viele metabolisierende Enzyme oder Transporter sind (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation), sollte grundsätzlich vermieden werden, falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und falls Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind. Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulanzen sollte vermieden werden. Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulans gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird (wie z. B. Warfarin oder Acenocumarol), sollte der *International Normalised Ratio*-(INR)-Wert zusätzlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). Nierenfunktionsstörung: Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen mit Enzalutamid vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Schwere Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde eine verlängerte Halbwertszeit von Enzalutamid, möglicherweise bedingt durch eine Zunahme der Verteilung ins Gewebe, beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist weiterhin unbekannt. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der Steady State-Konzentrationen ist jedoch zu erwarten, und die Zeit bis zum maximalen pharmakologischen Effekt sowie die Zeit bis zum Einsetzen und Rückgang der Enzyminduktion (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation) kann verlängert sein. Kürzliche kardiovaskuläre Erkrankungen: Patienten mit einem vor Kurzem erlittenen Myokardinfarkt (innerhalb der vergangenen 6 Monate) oder mit instabiler Angina pectoris (innerhalb der vergangenen 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im NYHA-(New York Heart Association)-Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfraction [LVEF] ≥ 45 %), mit Bradykardie oder mit unkontrolliertem Bluthochdruck wurden aus den Phase-III-Studien ausgeschlossen. Dies sollte berücksichtigt werden, falls Xtandi für solche Patienten verschrieben wird. Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern: Bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation), sollten die Ärzte das Nutzen-Risiken-Verhältnis einschließlich dem möglichen Auftreten von *Torsade de Pointes* abwägen, bevor die Behandlung mit Xtandi begonnen wird. Anwendung zusammen mit Chemotherapie: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xtandi bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie ist nicht erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenösem Docetaxel (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation); jedoch kann ein vermehrtes Auftreten von durch Docetaxel induzierter Neutropenie nicht ausgeschlossen werden. Überempfindlichkeitsreaktionen: Unter Enzalutamid wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, die sich durch Symptome, wie zum Beispiel Hautausschlag oder Ödem von Gesicht, Zunge, Lippen oder Pharynx manifestierten (siehe

Abschnitt „Nebenwirkungen“). Schwere unerwünschte Hautreaktionen wurden unter Enzalutamid berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich Hautreaktionen überwacht werden. **Warnhinweise:** Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Verschreibungspflichtig. Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande; Deutsche Vertretung des Pharmazeutischen Unternehmers: Astellas Pharma GmbH, Ridlerstraße 57, 80339 München. **Stand:** Februar 2021.

Interne Freigabenummer XTD_2021_0122_DE, Stand April 2021