

XTANDI™: Zusatznutzen in allen zugelassenen CRPC-Indikationen*

Mit dem Beschluss vom 5. November 2020¹ bestätigte der G-BA erneut einen Zusatznutzen für XTANDI™ (Enzalutamid). Damit verfügt das Präparat zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) bei erwachsenen Männern in allen zugelassenen Indikationen über einen Zusatznutzen.* Aufgrund einer Vielzahl von Rabattverträgen ist die Therapie mit XTANDI™ auch aus wirtschaftlicher Sicht vorteilhaft. Die DAK-Gesundheit hat nun einen neuen innovativen Arztvertrag zur Sicherstellung einer optimalen Versorgung und Betreuung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom aufgelegt, dem Urologen und Onkologen ab sofort beitreten können.²

Seit 2013 ist XTANDI™ mit dem Wirkstoff Enzalutamid für die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) bei erwachsenen Männern verfügbar.³ Die genauen Anwendungsgebiete sind in untenstehender Tabelle aufgeführt. Der G-BA bescheinigte XTANDI™ mittlerweile für alle derzeit zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle).^{1,4,5}

Zugelassenes Anwendungsgebiet/Indikation ³	Zusatznutzen ^{1,4,5}	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{1,4,5}
Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fort-schreitet	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (G-BA Beschluss vom 20.02.2014) ⁴	Best-Supportive-Care (z. B. adäquate Schmerztherapie) ^{#4}
Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (G-BA Beschluss vom 18.06.2015) ⁵	Das abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder ggfs. die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation. ⁵
Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (G-BA Beschluss vom 5. November 2020) ¹	Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT). ¹

Der Zusatznutzen in den drei Indikationen belegt den medizinisch-therapeutischen Stellenwert der Enzalutamid-Therapie als Erstlinien-Therapieoption. Ein wichtiger Aspekt für die tägliche Praxis ist die orale einmal tägliche Anwendung von Enzalutamid – einerseits hinsichtlich der Compliance, andererseits mit Blick auf die Patientensicherheit in der aktuellen Covid-19-Situation. So empfiehlt die EAU-Leitlinie in ihrem Update 2020 für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und hoher Behandlungspriorität, orale Hormontherapien der Chemotherapie vorzuziehen sowie den Einsatz von Steroiden sorgfältig abzuwägen.⁶

XTANDI™ - innovativ und wirtschaftlich

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.⁷

Mit freundlicher Unterstützung der Astellas Pharma GmbH

* im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.⁴

1 AM-RL, Anlage XII „Nutzenbewertung nach § 35a SGB V“; G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Enzalutamid vom 05.11.2020, abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/551>

2 <https://richtercareconsulting.de/prostatakarzinom/> Stand 15.03.2021

3 Fachinformation XTANDI™, nach aktuellem Stand

4 AM-RL, Anlage XII „Nutzenbewertung nach § 35a SGB V“; G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Enzalutamid vom 20.02.2014, abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/76/>

5 AM-RL, Anlage XII „Nutzenbewertung nach § 35a SGB V“; G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Enzalutamid vom 18.06.2015, abrufbar unter:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/152/>

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

7 <https://www.deutschesarztportal.de/wirtschaftlichkeit/aktuelle-rabattvertraege/rabattvertraege-zu-originalen/>, Stand 15.03.2021

Xtandi™ 40 mg Filmtabletten; Xtandi™ 80 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Enzalutamid. **Zusammensetzung:** Xtandi 40/80 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält: *Wirkstoff:* 40/80 mg Enzalutamid. *Sonstige Bestandteile:*

Tablettenkern: Hypromelloseacetatsuccinat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 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 Auswurfkraft [LVEF] $\geq 45\%$), 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_0121_DE Stand April 2021