



(20164), XTANDI, Astellas Pharma AG Indikationserweiterung per 1. Oktober 2015

1 Zulassung Swissmedic

Xtandi wurde von Swissmedic per 4. September 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Antiandrogentherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Vor der Indikationserweiterung war Xtandi folgendermassen zugelassen:

In Kombination mit LHRH Agonisten zur Behandlung bei Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei Progression unter oder nach Docetaxel Therapie.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Enzalutamid (ENZ) ist ein Androgenrezeptor-Signalpfad-Inhibitor.

Bei der **PREVAIL-Studie (Beer TM et al., Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy, NEJM 2014)** handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase III Studie.

Die Patienten erhielten Enzalutamid (ENZ) 160mg (4x40mg) oder Placebo einmal täglich unter Fortsetzung der bisherigen Antiandrogen-Deprivationstherapie (ADT).

Es wurde therapiert bis zum Auftreten von nicht akzeptablen UAW oder bestätigter radiographischer Progression; ab der Interimsanalyse (medianer Follow-up 22 Mt.) konnten die Placebo-Patienten in den aktiven Arm wechseln (mediane Behandlungszeit mit ENZ 16.6 Mt. vs. 4.6 Mt. mit Placebo).

In den Co-primären Endpunkten radiographisches PFS (rPFS) und OS war ENZ Placebo überlegen. Nach 12 Monaten waren 65% (ENZ) bzw. 14% (Placebo) der Patienten ohne Progression (HR=0.19 (95% CI, 0.15-0.23; p<0.001), relative Risikoreduktion 81%). Das mediane PFS wurde zu diesem Zeitpunkt im ENZ-Arm noch nicht erreicht versus 3.9 Mt. im Placebo-Arm.

Zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse gab es im ENZ-Arm 28% Todesfälle versus 35% im Placebo-Arm (HR 0.71 (95% CI 0.6-0.84; p<0.001), relative Risikoreduktion 29%). Das geschätzte mediane OS war nach einer medianen Behandlungsdauer von ca. 22 Monaten 32.4 versus 30.2 Monate. Daten aus einer aktualisierten Analyse nach 18 Monaten zeigen eine OS-Rate von 82% (ENZ) versus 73% (Placebo). Das mediane OS wurde im aktiven Arm zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht versus 31 Monate im Placebo-Arm.

Enzalutamid war Placebo in den **sekundären Endpunkten** überlegen:

- Mediane Zeit bis zum Start einer Chemotherapie: 28.0 Mt. vs. 10.8 Mt. (HR 0.35; 95%CI 0.30-0.40)
- Mediane Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis: 31.1 Mt. vs. 31.3 Mt. (HR 0.72; 95% CI 0.61-0.84)
- Komplettes oder partielles Weichteilgewebe-Ansprechen: in 59% (ENZ) vs. in 5% (Placebo)
- Zeit bis zur PSA-Progression: 11.2 Mt. vs. 2.8 Mt. (HR 0.17; 95%CI 0.15-0.20)
- Verringerung PSA-Spiegel vs. Baseline \geq 50%: in 78 (ENZ) vs. in 3% (Placebo)

Von **Loriot Y et al. (Lancet Oncol 2015)** wurde die **PREVAIL**-Studie hinsichtlich Lebensqualität- und Schmerz-Parameter ausgewertet. Bezüglich der **Lebensqualität** konnten Verbesserungen der Parameter zu jedem Zeitpunkt der Studie (ITT-Population) gezeigt werden.

	ENZ (N=872)	Placebo (N=845)	p-Wert
FACT-P Gesamt	327/826 (40%)	181/790 (23%)	<0.0001
<i>Prostatakarzinom- Subskala</i>	<i>466/843 (55%)</i>	<i>275/807 (34%)</i>	<i><0.0001</i>
<i>Physisches Wohlbefinden</i>	<i>155/854 (18%)</i>	<i>102/808(13%)</i>	<i>0.0018</i>
<i>Funktionelles Wohlbefinden</i>	<i>321/850 (38%)</i>	<i>176/801 (22%)</i>	<i><0.0001</i>
<i>Emotionales Wohlbefinden</i>	<i>407/848 (48%)</i>	<i>262/801 (33%)</i>	<i><0.0001</i>
<i>Soziales/familiäres Wohlbefinden</i>	<i>380/846 (45%)</i>	<i>219/808 (27%)</i>	<i><0.0001</i>
EQ-5D Utility Index	224/812 (28%)	99/623 (16%)	<0.0001
EQ-5D Visuelle Analogskala	218/803 (27%)	106/603 (18%)	<0.0001

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Gesamt-FACT-P-Wertes war signifikant länger unter ENZ als unter Placebo (11.3 Mt. vs. 5.6 Mt.; $p < 0.0001$).

Bezüglich dem **Schmerzstatus** konnte im Endpunkt mediane Zeit bis zur Progression im BPI-SF (stärkster Schmerz) folgendes Resultat gezeigt werden: 5.7 Mt. (ENZ) vs. 5.6 Mt. (Placebo) ($p < 0.0001$). Eine Progression zum stärksten Schmerz war signifikant seltener in Woche 13, aber vergleichbar nach Woche 25.

Beurteilung der Wirksamkeit durch das BAG

Die Behandlung mit ENZ + ADT ergab gegenüber Placebo + ADT eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im OS und im PFS.

Zum Zeitpunkt der Interims-Analyse (nach einem medianen Follow-up von 22.2 bzw. 22.4 Monaten) wurde das mediane OS jedoch weder im aktiven, noch im Placebo-Arm erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 28% (241 von 872) der mit ENZ behandelten Patienten bzw. 35% (299 von 845) der mit Placebo behandelten Patienten verstorben. Das mediane OS wurde für ENZ auf 32.4 Monate (30.1-NR) und für Placebo auf 30.2 Monate (28.0-NR) geschätzt, was einem Gewinn von 2.2 Monaten für die mit ENZ behandelten Patienten entspricht. Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug zum Zeitpunkt der Interims-Analyse 16.6 Monate im ENZ-Arm und 4.6 Monate im Placebo-Arm. Die mediane Behandlungsdauer war somit viel kürzer als das geschätzte Gesamtüberleben. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor für die Beurteilung der Überlebensdaten stellt der vorzeitige Abbruch der Studie zum Zeitpunkt der Interimsanalyse, aufgrund der 29%igen Reduktion des Todesrisikos, dar. Das Data Monitoring Committee (DMC) hat nach 241 Todesfällen unter Verum und 299 Fällen unter Placebo den vorzeitigen Abbruch der Studie beschlossen. Die in den Placebo-Arm randomisierten Patienten konnten nun ebenfalls mit XTANDI behandelt werden (unverblindete Weiterbehandlung). 4 Monate nach dem Zeitpunkt der Interimsanalyse und noch bevor die Patienten aus dem Placebo-Arm mit XTANDI behandelt wurden, zeigte eine aktualisierte Analyse ähnliche Resultate wie zum Zeitpunkt der Interimsanalyse:

Das mediane OS wurde in der ENZ-Gruppe noch nicht erreicht versus 31 Monate in der Placebo-Gruppe (HR=0.73; CI95% 0.63-0.85).

Zum geplanten Analysezeitpunkt nach 12 Monaten hatten 14% der mit ENZ und 40% der mit Placebo behandelten Patienten ein Ereignis mit radiographischer Progression oder Tod. Das mediane PFS wurde nicht erreicht für die aktive Gruppe (13.8 Mt.-NA) und betrug für die Placebo-Gruppe 3.9 Monate (3.7 Mt.-5.4 Mt.). Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse war das PFS 19.7 Mt. (ENZ) versus 5.4 Monate (Placebo) (HR 0.31, $p < 0.0001$).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Mortalitätsrisiko um 29% und das relative Risiko einer radiographischen Progression um 81% abnahm. Neben der gezeigten gesteigerten Lebenserwartung und der klinisch relevanten Verzögerung einer radiologischen Progression, konnten auch in den weiteren Endpunkten positive Resultate aufgezeigt werden. So verlängerte sich die Zeit bis zur Chemotherapie ebenso wie die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation unter der Behandlung von ENZ+ADT statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo + ADT. Bzgl. Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität scheint ENZ Placebo in allen Punkten überlegen zu sein.

Aufgrund der aufgezeigten Resultate kann ein hoher therapeutischer Nutzen erwartet werden. Allerdings wurde dieser nur gegen Placebo aufgezeigt und die geschätzten OS-Daten stellen einen gewissen Unsicherheitsfaktor dar.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

In der PREVAIL-Studie wurden die Patienten bei der Erhebung der Sicherheitsdaten im Median 17.1 Monate mit ENZ bzw. 5.4 Monate mit Placebo therapiert. Dabei traten \geq Grad 3 Nebenwirkungen unter ENZ bei 43% und unter Placebo bei 37% der Patienten auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in 32% der mit ENZ behandelten Patienten versus 27% bei den mit Placebo behandelten Patienten auf. In beiden Armen führten Nebenwirkungen in 6% zum Therapieabbruch und in 4% zum Tod. Nebenwirkungen die bei über 20% der Patienten auftraten und mind. um 2% häufiger als bei Placebo waren Müdigkeit, Rückenschmerzen, Verstopfung und Arthralgie. Die Zeit bis zum Auftreten von \geq Grad 3 Nebenwirkungen wie auch die Zeit bis zum Auftreten von schweren Nebenwirkungen war länger bei mit ENZ behandelten Patienten als bei mit Placebo behandelten Patienten. Zudem dauerte es unter einer Behandlung mit ENZ statistisch signifikant länger als unter Placebo bis zum Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen. Im Allgemeinen wurde die Behandlung mit ENZ gut toleriert. Die Anzahl Dosisreduzierungen, Therapieunterbrüche und Therapieabbrüche waren ähnlich oder leicht höher im ENZ-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

Dosierung und Packungsgrösse bleiben unverändert. Es werden 160mg (=4 Kapseln zu 40mg) als orale Einzeldosis eingenommen. Die Packungsgrösse mit 112 Kapseln ermöglicht eine Therapiedauer von 28 Tagen.

Medizinischer Bedarf

Für die zuzulassende Indikation ist ZYTIGA (Abirateron) in Kombination mit Prednison gemäss ZI die einzige verfügbare nicht-chemotherapeutische Therapie.

In den **NCCN Guidelines** werden folgende Empfehlungen zu mCRCP bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Patienten gemacht:

- **Ohne viszerale Metastasen:** Sipuleucel-T (Kat. 1, nicht CH), ENZ und Abirateron+Prednison (beide Kat. 1 Empfehlungen für asymptomatische, chemotherapienaive, mCRCP-Patienten), Docetaxel (Kat. 1 für symptomatische Metastasen), andere Optionen: klinische Studien, sekundäre Hormontherapien

- **Mit viszerale Metastasen:** Docetaxel+Prednison (Kat. 1, symptomat. Pat.), ENZ (Kat. 1), Abirateron (2A) - ZYTIGA ist in der Schweiz nicht zugelassen bei viszerale und Lebermetastasen

Beurteilung der Zweckmässigkeit durch das BAG

Die Verträglichkeit ist von grosser Bedeutung bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen. Das Sicherheitsprofil und die gute Verträglichkeit von ENZ sprechen für einen Einsatz von ENZ in mCRPC-Patienten. Bezüglich der Packungsgrösse und Dosierung ist XTANDI auch in der neuen Indikation zweckmässig, da sich keine Unterschiede in der Anwendung im Vergleich zur bisherigen Indikation ergeben. Das mCRPC kann nicht geheilt werden und die Prognose ist schlecht mit einem Überleben von 9-13 Monaten. Für XTANDI besteht daher ein medizinischer Bedarf für Patienten die asymptomatisch oder mild symptomatisch sind und für die eine mit höherer Toxizität verbundene Chemotherapie noch nicht indiziert ist.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV. Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

„In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Antiandrogentherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist.

In Kombination mit LHRH Agonisten zur Behandlung bei Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei Progression unter oder nach Docetaxel Therapie nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Im Falle eines wegen Nebenwirkungen erforderlichen Therapieabbruchs innert 10 Tagen nach Behandlungsbeginn werden dem Krankenversicherer von der Astellas Pharma AG die Kosten der gesamten Packung zurückerstattet. Die Therapieabbrüche sind dem Krankenversicherer unverzüglich vom behandelnden Arzte zu melden.“

- Aufgrund des Preisvergleiches mit ZYTIGA auf der Grundlage der Monatskosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Es wurde folgender TQV durchgeführt:

	XTANDI	ZYTIGA (+ Prednison)
	Xtandi 40mg, 112 Cps. (160mg/d)	Zytiga 250mg, 120 Tbl. (1000mg/d) Prednison 5mg 20 Tbl. (10mg/d)
FAP	Fr. 3673.57	Fr. 3960.00 (ZYTIGA) Fr. 2.10 (Prednison)
TTK	Fr. 131.20	Fr. 132.00 (+ Fr. 0.21 für Prednison)
Monatskosten (28d)	Fr. 3673.57	Fr. 3701.88

- Ohne Innovationszuschlag
- Neben dem TQV wurde auch das Auslandpreisniveau für die Preisbildung berücksichtigt.

- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
40mg 112 Cps	Fr. 3673.57	Fr. 4011.40