



(21000) XTANDI, Astellas Pharma AG

Befristete Erweiterung der Limitierung von XTANDI per 1. April 2021

1 Zulassung Swissmedic

XTANDI Filmtabletten wurde von Swissmedic per 22. Oktober 2020 zusätzlich für die folgende Indikation zugelassen:

„In Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung von Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkungsmechanismus

XTANDI ist ein Inhibitor der Signalübertragung am Androgenrezeptor (AR), der mehrere Schritte im Signalpfad blockiert. XTANDI inhibiert kompetitiv die Androgenbindung an den AR und hat keine agonistischen Eigenschaften, es inhibiert folglich die nukleäre Translokation des aktivierten Rezeptors und inhibiert die Assoziation des aktivierten AR mit der DNA. Eine Wirkung wurde auch im Fall einer Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinom-Zellen, die gegenüber Antiandrogenen resistent sind, beobachtet. Die Behandlung mit XTANDI vermindert das Wachstum von Prostatakarzinom-Zellen und induziert Apoptose und Tumorregression.

Indikation

Mit 27 % und jährlich 6'100 Neuerkrankungen in der Schweiz ist das Prostatakarzinom die häufigste Krebsart bei Männern. Die Betroffenen sind in der Regel über 50 Jahre alt. Das Prostatakarzinom kann, besonders wenn es metastasiert, einen schweren Verlauf nehmen. Die Mortalitätsrate liegt unter allen Krebsarten in der Schweiz bei 14 % und ist mit 1'300 Fällen jährlich die Krebsart mit der zweithäufigsten Sterblichkeit beim Mann.

Bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien

Die folgenden Wirkstoffe werden zur Kombinationstherapie mit ADT bei mHSPC empfohlen: Abirateron acetat (ZYTIGA), Docetaxel (TAXOTERE), Enzalutamid (XTANDI), Apalutamid (ERLEADA).

Studie ARCHES

Armstrong A et al, ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol 2019;37(32):2974-2986

In die ARCHES-Studie wurden 1'150 Patienten mit mHSPC aufgenommen. Das mediane Alter betrug 70 Jahre. Der Score des Leistungsstatus (PS-Score) gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) betrug bei Studieneintritt für 76.9% der Patienten 0 und für 23.1% der Patienten 1.

Die Patienten wurden mit Enzalutamid 160 mg (4 x 40 mg) oder Placebo einmal täglich jeweils in Kombination mit ADT behandelt.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 12.8 Monate (Bereich: 0.2 bis 26.6 Monate) bei XTANDI und 11.6 Monate (Bereich: 0.2 bis 24.6 Monate) bei Placebo.

Die Behandlung mit Enzalutamid plus ADT führte zu einer Verbesserung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) verglichen mit Placebo plus ADT mit einer 61 % Risikoreduktion (HR=0.39, 95% KI: 0.30, 0.50; p<0.001).

Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)	XTANDI (n = 574)	Placebo (n=576)
Radiographisches Fortschreiten der Erkrankung	79 (13.8)	188 (32.6)
Tod (innerhalb 24 Wochen nach Absetzen der Studienmedikamente)	12 (2.1)	13 (2.3)
Median, Monate (95 % KI)	NR	19.4 (16.6, NR)
Hazard ratio (95 % KI)	0.39 (0.30, 0.50)	
p-Wert	p < 0.0001	

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer PSA-Progression um 81 % und eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie um 72 % (HR = 0.28, 95% KI: 0.20, 0.40; p<0.0001).

Zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse waren die Daten zum Gesamtüberleben nicht ausgereift und zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied bei mit Enzalutamid behandelten Patienten im Vergleich zum Placebo-Arm (HR=0.81, 95%-KI: 0.53-1.25, p=0.3361).

Studie ENZAMET

Davis I.D. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 381:121-131

Daten aus Studien für nicht genehmigte Indikationen erachtet das BAG für die Beurteilung der zur Vergütung beantragten Indikation als nicht relevant.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Eine klinisch bedeutende Verbesserung der Sicherheit gegenüber dem Vergleichsarm wurde in der pivotalen Studie nicht gezeigt. Gegenüber den verfügbaren Substanzen stellt sich derzeit ein bedeutender klinischer Nutzen als nicht sicher dar (Vorbescheid Gutheissung Swissmedic).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Das Mediane rPFS wurde in der Enzalutamid-Gruppe nicht erreicht, im Vergleich zu 19.4 Monaten in der Placebo-Gruppe. Eine statistisch signifikante Verbesserung wurde für den Zeitpunkt bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie gezeigt. Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren zum Zeitpunkt der rPFS-Analyse noch nicht ausgereift. Die Nachbeobachtungszeit ist mit 14.4 Monaten kurz. Es bestehen Unsicherheiten bezüglich des wesentlichen klinischen Endpunkts (Vorbescheid Swissmedic).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis von XTANDI beträgt 160 mg (vier Weichkapseln zu 40 mg) als orale, tägliche Einmaldosis. Die Packungsgrössen mit 112 Kapseln bzw. Tabletten ermöglichen eine Therapiedauer von 28 Tagen.

Medizinischer Bedarf

Für Patienten mit mHSPC erfolgt ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung nach ca. zwei Jahren, bei Patienten mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-mHSPC im Median nach bereits 15 Monaten. Das Auftreten von Fernmetastasen bedeutet für die Patienten, dass ihre Krankheit nicht mehr heilbar ist. In diesem palliativen Erkrankungsstadium ist das Therapieziel, eine weitere Ausbreitung des Tumors zu verzögern und die Lebensqualität aufrechtzuerhalten.

Patienten mit mHSPC haben ein medianes OS von weniger als fünf Jahren. XTANDI stellt eine Ergänzung der Therapieoptionen für die gesamte Population der mHSPC Patienten dar. Neben der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit bietet XTANDI die Möglichkeit einer oralen Einnahme ohne Therapie-Monitoring.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet während 2 Jahren wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation (*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*) mit ZYTIGA:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	TTK [Fr.]
ZYTIGA (Abirateronacetat)	56 Stk. 500 mg	3'202.98	1'000 mg / d	114.39
			TQV-Niveau	3'202.98

- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der zweiten Therapielinie (*In Kombination mit LHRH Agonisten zur Behandlung bei Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei Progression unter oder nach Docetaxel Therapie*) mit ZYTIGA:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	TTK [Fr.]
ZYTIGA (Abirateronacetat)	56 Stk. 500 mg	3'202.98	1'000 mg / d	114.39
			TQV-Niveau	3'202.98

XTANDI und ZYTIGA sind sowohl für die Erst- als auch für die Zweitlinientherapie zugelassen. ZYTIGA ist bezüglich Zulassung und vergüteter Indikationen die zu XTANDI vergleichbarste Therapiealternative. Gemäss höchstrichterlicher Rechtsprechung ist es zulässig, den Preisvergleich auf ein einziges Vergleichspräparat zu beschränken.

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation (mHSPC) mit ZYTIGA und ERLEADA:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	TTK [Fr.]
ZYTIGA (Abirateronacetat)	56 Stk. 500 mg	3'202.98	1'000 mg / d	114.39
ERLEADA (Apalutamid)	112 Stk. 60 mg	3'142.80	240 mg / d	112.24
			TQV-Niveau	3'172.98

- ohne IZ,
 - unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 11. März 2021, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.07/Euro, Fr. 1.20/GBP, Fr. 0.1436/DKK und Fr. 0.1021/SEK.
- Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
112 Filmtabletten, 40 mg	2'997.83

- APV (2'997.83) und TQV (3'202.98) werden in der Hauptindikation je hälftig gewichtet,
- mit einem wirtschaftlichen Preis in der Hauptindikation von Fr. 3'100.41,
- das TQV-Niveau der Nebenindikation liegt höher als der wirtschaftliche Preis der Hauptindikation - die Nebenindikation ist somit wirtschaftlich,

- zu Preisen von:

	FAP	PP
112 Filmtabletten, 40 mg	Fr. 3'100.41	Fr. 3'423.90

- mit einer Limitierung:

„Nach Kostengutsprache des Krankenversicherers mit vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

XTANDI wird vergütet in Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21000.01

XTANDI wird vergütet in Kombination mit LHRH Agonisten zur Behandlung von Männern mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei Progression unter oder nach Docetaxel Therapie.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21000.02

Befristete Limitierung bis zum 31. März 2023

XTANDI wird vergütet in Kombination mit LHRH Agonisten zur Behandlung von Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC).

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21000.03

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 Arzt zu melden.“

- ohne weitere Auflagen.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. März 2023.