

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Xtandi® (Enzalutamid) ▼<sup>1</sup>

### Indikation

Xtandi® wird zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei Progression während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel angewendet.

### Bewertung

**Xtandi® (Enzalutamid) wurde aufgrund der positiven Zwischenergebnisse einer placebokontrollierten Phase-III-Studie (AFFIRM-Studie) zugelassen.**

**Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) mit 18,4 Monaten (Median) im Verum-Arm vs. 13,6 Monaten im Placebo-Arm (Hazard Ratio [HR] 0,631;  $p < 0,0001$ ). Die Ansprechrate in der Lebensqualitätsanalyse betrug im Verum-Arm 43,2 %, im Placebo-Arm 18,3 % ( $p < 0,0001$ ).**

**Nach den Ergebnissen der Zwischenanalyse dieser Studie kann Enzalutamid als weitere relevante Therapieoption für Patienten mit mCRPC bei Progression während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel angesehen werden. Zu beachten ist das hohe Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Enzalutamid ist ein neuartiger Inhibitor der Androgen-Rezeptor-Signalkaskade, die dabei auf drei Ebenen unterbrochen wird:

- 1) Inhibition der Aktivierung des Androgen-Rezeptors
- 2) Inhibition der nukleären Translokation aktivierter Androgen-Rezeptoren
- 3) Inhibition der Assoziation aktivierter Androgen-Rezeptoren mit Chromatin.

Die Effekte können unter geeigneten Bedingungen letztlich zu vermindertem Wachstum der Karzinomzellen, zur Apoptose-Induktion und zur Tumorregression führen. Bei der zulassungsrelevanten Studie wurde Enzalutamid in einer Dosis von 1 x 160 mg täglich per os verabreicht und die Einnahme im Verhältnis 2:1 in einen Verum- oder Placebo-Arm randomisiert. In die Studie wurden 1199 Patienten mit einem medianen Alter von 69 (41–92) Jahren eingeschlossen (mediane Zeit seit Erstdiagnose 70,9 (5,3–284,6) Monate). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)-Fragebogens erhoben.

In der Studie wurden zusätzlich folgende sekundären Endpunkte erfasst:

Endpunkt	Verum	Placebo	HR	p-Wert
Mediane Zeit zur PSA-Progression in Monaten	8,3	3,0	0,248	< 0,0001
Medianes radiologisches progressionsfreies Überleben in Monaten	8,3	2,9	0,404	< 0,0001
Mediane Zeit zum ersten ossären Ereignis in Monaten	16,7	13,3	0,688	0,0001
FACT-P Ansprechrate	43,2 %	18,3 %	–	< 0,0001
PSA-Ansprechrate				
50 % Erniedrigung	54,0 %	1,5 %	–	< 0,0001
90 % Erniedrigung	24,8 %	0,9 %	–	< 0,0001

Die Wirksamkeit von Enzalutamid wird damit nicht nur auf Ebene des primären Endpunkts OS, sondern auch im Bereich der sekundären Endpunkte bestätigt. Insbesondere zeigte sich auch eine Verbesserung der Lebensqualität bei 43,2 % der Patienten. Es wäre wünschenswert, diese positive Beobachtung auf ihre

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

klinische Relevanz, auch in Bezug auf besonders profitierende Subgruppen, anhand der Originaldaten zu begutachten.

Problematisch sind dagegen die vielfältigen Arzneimittelinteraktionen der Substanz und ihr Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Hinsicht auf die Induktion von Krampfanfällen im ambulanten Setting.

Es wurden keine Biomarker-Studien durchgeführt.

Es wurden jedoch bereits Androgen-Rezeptor-Mutationen identifiziert, die Resistenz gegen Enzalutamid verleihen<sup>2</sup>. Darüber hinaus wurden Kreuzresistenzen zwischen Abirateron und Enzalutamid beschrieben<sup>3</sup>. Patienten, deren Karzinome mit diesen molekularen Eigenschaften einhergehen, werden von der Therapie mit Enzalutamid nicht profitieren. Analog zum Vorgehen bei anderen Krebserkrankungen sollten diese primären Poor- oder Non-Responder vor Therapiebeginn identifiziert und vor einer für sie nutzlosen Behandlung bewahrt werden.

Insgesamt wäre es vorteilhaft, den Stellenwert der in kurzer Zeit neu in dieser Indikation zugelassenen Substanzen mit unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren zu prüfen, am besten mittels direkt vergleichender Studien.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Kopfschmerzen, Hitzewallungen.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Neutropenie, visuelle Halluzinationen, Angst, kognitive Störung, Gedächtnisstörung, Hypertonie, trockene Haut, Juckreiz, Frakturen, Stürze.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Krampfanfall, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Leukopenie.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

### Interaktionen:

**CYP2C8-Inhibitoren und -Induktoren:** CYP2C8 spielt eine wichtige Rolle bei der Elimination von Enzalutamid, starke Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder Induktoren (z. B. Rifampicin) von CYP2C8 sollten daher zusammen mit Enzalutamid nicht – oder nur mit großer Vorsicht – eingenommen werden. Wenn eine Therapie mit einem starken CYP2C8-Inhibitor dennoch medizinisch unverzichtbar ist, sollte die Enzalutamid-Dosis auf 80 mg täglich reduziert werden.

**CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren:** CYP3A4 spielt eine untergeordnete Rolle bei der Metabolisierung von Enzalutamid, daher ist keine Dosisanpassung von Enzalutamid erforderlich.

**Möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel:** Da Enzalutamid viele Enzyme sowie die Synthese vieler Enzyme und Transportproteine induziert, sind Interaktionen mit vielen gängigen Arzneimitteln, die Substrate dieser Moleküle sind, zu erwarten. Eine Abnahme der Plasmakonzentration dieser Medikamente bis zur Hemmung der klinischen Wirkung oder deren vollständiger Aufhebung sind dabei möglich. Zudem besteht das Risiko der verstärkten Bildung aktiver Metaboliten. Zu den durch Enzalutamid induzierbaren Enzymen zählen: CYP3A4 (in Leber und Darm), CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 und Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase; das Transportprotein P-gp und möglicherweise auch andere das Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1).

Betroffen sind unter anderem folgende Arzneimittelgruppen:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Tramadol)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Krebsarzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol)
- Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon)
- Antivirale HIV-Medikamente (z. B. Indinavir, Ritonavir)

<sup>2</sup> Korpál M et al. 2013

<sup>3</sup> Schrader AJ et al. 2013

- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorva-, Simvastatin)
- Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin)

Enzalutamid wurde bei In-vivo-Studien als starker Induktor von CYP3A4 und moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 beschrieben. Die Einnahme von Enzalutamid (1 x 160 mg/Tag) zusammen mit einer Einmalgabe von sensitiven CYP-Substraten bei Patienten mit Prostatakarzinom führte dabei zu folgenden, klinisch relevanten Veränderungen:

- 1) Abnahme der AUC von Midazolam (CYP3A4-Substrat) um 86 %
- 2) Abnahme der AUC von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) um 56 %
- 3) Abnahme der AUC von Omeprazol (CYP2C19-Substrat) um 70 %.

UGT1A1 könnte ebenfalls induziert werden. Interaktionen mit Arzneimitteln, die über diesen Metabolismus oder über aktiven Transport eliminiert werden, sind daher ebenfalls zu erwarten. Falls deren therapeutische Effekte unentbehrlich und Dosisanpassungen aus Basis von Plasmakonzentrationen schwer durchzuführen sind, sollten diese Arzneimittel nur mit Vorsicht und gegebenenfalls in reduzierter Dosierung (siehe oben) eingesetzt werden. **Die Gefahr einer Leberschädigung nach Paracetamol-Gabe ist bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Enzyminduktor behandelt werden, vermutlich höher.**

**Das volle Induktionspotenzial von Enzalutamid zeigt sich dabei eventuell erst vier Wochen nach Therapiebeginn, wenn die Plasmakonzentration von Enzalutamid den Steady State erreicht hat – einige Induktionseffekte können aber auch schon vorher auftreten.**

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die Substrate von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 oder UGT1A1 sind, sollte daher während des ersten Behandlungsmonats mit Enzalutamid auf klinische Zeichen für einen Verlust oder eine Verstärkung der Wirkung geachtet und eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

**Aufgrund der langen Halbwertszeit von Enzalutamid (5,8 Tage) kann die Wirkung auf die CYP-Enzyme für einen Monat oder auch länger anhalten. Nach Beendigung der Behandlung mit Enzalutamid muss daher unter Umständen die Dosierung der von den Interaktionen betroffenen anderen Medikamente in mehreren Stufen über mehrere Wochen immer wieder neu angepasst werden.**

P-gp-Substrate: In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Enzalutamid ein Inhibitor des Effluxtransporters P-gp sein könnte. Allerdings wurde die Wirkung von Enzalutamid noch nicht in vivo untersucht; trotzdem könnte Enzalutamid in der klinischen Anwendung über die Aktivierung des Pregnan-X-Rezeptors (PXR) ein Induktor von P-gp sein. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate von P-gp sind (z. B. Colchicin, Dabigatranetexilat, Digoxin), sollten daher hier mit Vorsicht eingesetzt werden.

Die Einnahme von Nahrung hat dagegen keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Metabolisierung von Enzalutamid. In klinischen Studien wurde Enzalutamid daher ohne Berücksichtigung der Nahrungsaufnahme gegeben.

#### **Kontraindikationen:**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Enzalutamid oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwangere oder Frauen, die schwanger werden können.

#### **Warnhinweise:**

**Risiko von Krampfanfällen:** Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Enzalutamid bei Patienten mit bekannter Epilepsie oder folgenden Risikofaktoren für das Auftreten von Krampfanfällen: Gehirnverletzung, Schlaganfall, primärer Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus. Außerdem kann das Risiko für Krampfanfälle steigen, wenn gleichzeitig die Krampfschwelle durch Einnahme anderer Medikamente gesenkt wird.

**Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel:** Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen. Bevor die Behandlung mit Enzalutamid begonnen wird, sollte ein Überblick über alle gleichzeitig angewendeten Arzneimittel vorliegen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid mit Arzneimitteln, die Substrate bestimmter metabolisierender Enzyme oder Transporter sind, sollte vermieden werden, außer wenn deren therapeutische Wirkung für den Patienten unentbehrlich sind (in diesem Fall bietet sich in der Regel eine Dosisanpassung an). Auch eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten sollte in diesem Kontext nach Möglichkeit vermieden werden. Wird

Enzalutamid gleichzeitig mit einem Antikoagulans gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, muss die International Normalized Ratio (INR) regelmäßig kontrolliert werden.

**Kürzliche kardiovaskuläre Erkrankungen:** Patienten mit einem Myokardinfarkt während der vergangenen 6 Monate oder mit instabiler Angina pectoris während der vergangenen 3 Monate, mit Herzinsuffizienz im NYHA(New York Heart Association)-Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)  $\geq 45\%$ ), einem langen QT-Intervall, mit einem QTcF  $> 470$  ms, Bradykardie oder einem unkontrolliertem Bluthochdruck wurden aus der AFFIRM-Studie ausgeschlossen. Dies sollte unbedingt berücksichtigt werden, da eine therapeutische Sicherheit von Enzalutamid bei dieser Patientengruppe bisher nicht definiert werden kann.

**Anwendung zusammen mit Chemotherapie:** Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enzalutamid bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie ist nicht erwiesen.

Xtandi<sup>®</sup> enthält **Sorbitol** (E 420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Xtandi <sup>®</sup> (Enzalutamid)	
<b>Ältere Patienten</b>	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet“ keinen relevanten Nutzen von Enzalutamid bei Kindern und Jugendlichen.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Nierenfunktionsstörung oder terminale Niereninsuffizienz: Anwendung nur nach individueller Nutzen-/Risiko-Abschätzung, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A): Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B): Anwendung nur nach individueller Nutzen-/Risiko-Abschätzung, da keine abschließenden Daten verfügbar sind. Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C): Soll nicht angewendet werden.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können. Empfängnisverhütung bei beiden Geschlechtern notwendig (Kondom + andere zuverlässige Verhütungsmethode) während der Behandlung und für 3 Monate danach.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

## Dosierung und Kosten

Xtandi <sup>®</sup> (Enzalutamid)			
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Tag [€] <sup>2</sup>	Kosten für 6 Monate [€] <sup>2</sup>
Weichkapseln	1 x 160 mg	164,80	30.076,46

Stand Lauertaxe: 15.11.2013

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Xtandi<sup>®</sup>](#), erschienen am 02.07.2013.