

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 40 mg Filmtabletten
Xtandi 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xtandi 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 40 mg Enzalutamid.

Xtandi 80 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 80 mg Enzalutamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Xtandi 40 mg Filmtabletten

Gelbe runde Filmtabletten mit der Prägung E 40.

Xtandi 80 mg Filmtabletten

Gelbe ovale Filmtabletten mit der Prägung E 80.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xtandi ist angezeigt:

- als Monotherapie oder in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (*non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, nmHSPC), die ein biochemisches Rezidiv (*biochemical recurrence*, BCR) mit hohem Risiko aufweisen und für eine Salvagestrahlentherapie ungeeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).
- in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (*castration-resistant prostate cancer*, CRPC) (siehe Abschnitt 5.1).
- zur 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 (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Enzalutamid sollte von einem spezialisierten Arzt mit Erfahrung in der medizinischen Behandlung des Prostatakarzinoms begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Filmtabletten oder zwei 80 mg Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe.

Eine medikamentöse Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten mit CRPC oder mHSPC, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Patienten mit nmHSPC BCR mit hohem Risiko können mit Xtandi mit oder ohne einem LHRH-Analogon behandelt werden. Bei Patienten, die Xtandi mit oder ohne einem LHRH-Analogon erhalten, kann die Therapie ausgesetzt werden, wenn der PSA-Wert nach 36 Therapiewochen nicht nachweisbar ist ($< 0,2$ ng/ml). Die Behandlung sollte bei Patienten nach erfolgter radikaler Prostatektomie bei Anstieg des PSA-Werts auf $\geq 2,0$ ng/ml bzw. bei Patienten nach erfolgter Strahlentherapie als Primärtherapie bei Anstieg des PSA-Werts auf $\geq 5,0$ ng/ml wieder aufgenommen werden. Falls der PSA-Wert nach 36 Therapiewochen nachweisbar ist ($\geq 0,2$ ng/ml), sollte die Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Sollte der Patient die Einnahme von Xtandi zur üblichen Zeit vergessen haben, sollte die verschriebene Dosis möglichst zeitnah zur üblichen Zeit eingenommen werden. Wenn der Patient die Dosis über einen gesamten Tag vergessen hat, sollte die Behandlung am nächsten Tag mit der üblichen Tagesdosis fortgesetzt werden.

Falls bei Patienten toxische Wirkungen vom Schweregrad ≥ 3 oder eine intolerable Nebenwirkung auftreten, sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst dann fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf einen Schweregrad ≤ 2 zurückgegangen sind. Danach soll mit der gleichen bzw. einer niedrigeren Dosis (120 mg oder 80 mg) weiterbehandelt werden.

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren während der Behandlung sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten, bei denen eine Begleittherapie mit einem starken CYP2C8-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg einmal täglich reduziert werden. Nach Absetzen des starken CYP2C8-Inhibitors sollte die Dosis von Enzalutamid wieder auf die Dosis vor Einnahme des starken CYP2C8-Inhibitors erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse A, B bzw. C) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde jedoch eine verlängerte Halbwertszeit von Enzalutamid beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nie-

renfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit CRPC, mHSPC oder nmHSPC BCR mit hohem Risiko“ keinen relevanten Nutzen von Enzalutamid bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Xtandi ist zum Einnehmen bestimmt. Die Filmtabletten dürfen nicht zerbrochen, zerkleinert oder gekaut werden, sondern müssen als Ganzes mit Wasser geschluckt werden und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitte 4.6 und 6.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko von Krampfanfällen

Die Anwendung von Enzalutamid war mit Krampfanfällen verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte bei Patienten, die Krampfanfälle entwickeln, von Fall zu Fall getroffen werden.

Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Es liegen seltene Berichte über posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). 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 malignes Melanom (0,2%).

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). 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), 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 Antikoagulantien sollte vermieden werden. Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulant 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).

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) 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 *New York Heart Association* (NYHA)-Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurf-fraktion [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), 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); jedoch kann ein vermehrtes Auftreten von durch Docetaxel induzierter Neutropenie nicht ausgeschlossen werden.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) einschließlich des potenziell lebensbedrohlichen oder tödlichen Stevens-Johnson-Syndroms wurden unter der Behandlung mit Enzalutamid berichtet.

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich Hautreaktionen überwacht werden.

Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktion hinweisen, muss Enzalutamid unverzüglich abgesetzt und gegebenenfalls eine alternative Behandlung erwogen 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 4.8).

Xtandi als Monotherapie bei Patienten mit nmHSPC BCR mit hohem Risiko

Die Ergebnisse der EMBARK Studie legen nahe, dass Xtandi als Monotherapie und in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie keine gleichwertigen Behandlungsoptionen bei Patienten mit nmHSPC BCR mit hohem Risiko sind (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Xtandi in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie wird als bevorzugte Behandlungsoption angesehen, außer in Fällen, in denen die zusätzliche Androgenentzugstherapie zu inakzeptablen Toxizitäten oder Risiken führen könnte.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (weniger als 23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid

CYP2C8-Inhibitoren

CYP2C8 spielt eine wichtige Rolle bei der Elimination von Enzalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. Nach oraler Gabe des starken CYP2C8-Inhibitors Gemfibrozil (600 mg zweimal täglich) bei gesunden männlichen Probanden stieg die AUC von Enzalutamid um 326 % an, während C_{max} von Enzalutamid um 18 % abnahm. Für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktivem Metaboliten stieg die AUC um 77 % an, während C_{max} um 19 % abnahm. Starke Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) von CYP2C8 sollten während der Behandlung mit Enzalutamid ver-

mieden oder mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, bei denen eine Begleittherapie mit einem starken CYP2C8-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Inhibitoren

CYP3A4 spielt eine untergeordnete Rolle bei der Metabolisierung von Enzalutamid. Nach oraler Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Itraconazol (200 mg einmal täglich) bei gesunden männlichen Probanden stieg die AUC von Enzalutamid um 41 % an, während C_{max} unverändert blieb. Für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktivem Metaboliten stieg die AUC um 27 % an, während C_{max} wiederum unverändert blieb. Bei Anwendung von Xtandi zusammen mit Inhibitoren von CYP3A4 ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP2C8- und CYP3A4-Induktoren

Nach oraler Gabe des moderaten CYP2C8- und starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg einmal täglich) bei gesunden männlichen Probanden nahm die AUC von Enzalutamid sowie des aktiven Metaboliten um 37 % ab, während die C_{max} unverändert blieb. Bei der Anwendung von Xtandi zusammen mit Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel

Enzyminduktion

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme und Transporter; daher sind Interaktionen mit vielen gängigen Arzneimitteln, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind, zu erwarten. Die Abnahme der Plasmakonzentration kann erheblich sein und zu einer Reduktion oder einem Verlust der klinischen Wirkung führen. Zudem besteht das Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten. Enzyme, die induziert werden könnten, schließen CYP3A4 in der Leber und im Darm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase (UGT – Glucuronid-konjugierende Enzyme) ein. Einige Transporter könnten ebenso induziert werden, z. B. *Multidrug Resistance-Associated Protein 2* (MRP2) und *Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1* (OATP1B1).

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid ein starker Induktor von CYP3A4 und ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 ist. Die gleichzeitige Gabe von Enzalutamid (160 mg einmal täglich) mit einer oralen Einmalgabe von sensitiven CYP-Substraten an Patienten mit Prostatakarzinom führte zu einer Abnahme der AUC von Midazolam (CYP3A4-Substrat) um 86 %, einer Abnahme der AUC von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) um 56 % und einer Abnahme der AUC von Omeprazol (CYP2C19-Substrat) um 70 %. UGT1A1 könnte ebenfalls induziert werden. In einer klinischen Studie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) hatte Xtandi (160 mg einmal täglich) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Docetaxel (75 mg/m² als Infusion

alle 3 Wochen). Die AUC von Docetaxel sank um 12 % [Verhältnis der geometrischen Mittel (GMR) = 0,882 (90 %-KI: 0,767; 1,02)] während die C_{max} um 4 % [GMR = 0,963 (90 %-KI: 0,834; 1,11)] abnahm.

Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln, die über den Metabolismus oder über aktiven Transport eliminiert werden, sind zu erwarten. Falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind, sollten diese Arzneimittel vermieden oder mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Gefahr einer Leberschädigung nach Paracetamolgabe ist bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Enzyminduktor behandelt werden, vermutlich höher.

Unter anderem können folgende Arzneimittelgruppen beeinflusst werden:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Tramadol)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Krebsarzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Antithrombotika (z. B. Acenocumarol, Warfarin, Clopidogrel)
- Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol)
- Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon)
- antivirale HIV-Arzneimittel (z. B. Indinavir, Ritonavir)
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus)
- Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)
- Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin)

Das volle Induktionspotenzial von Enzalutamid zeigt sich eventuell erst einen Monat nach Behandlungsbeginn, wenn der *Steady State* der Plasmakonzentration von Enzalutamid erreicht ist, obwohl einige Induktions-effekte auch schon vorher auftreten können. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die Substrate von CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1 sind, sollte während des ersten Behandlungsmonats mit Enzalutamid auf einen möglichen Verlust der pharmakologischen Wirkungen (oder eine Verstärkung der Wirkung, wenn aktive Metaboliten gebildet werden) geachtet und gegebenenfalls eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Enzalutamid (5,8 Tage, siehe Abschnitt 5.2) kann die Wirkung auf die CYP-Enzyme für einen Monat oder auch länger anhalten. Eine schrittweise Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel könnte erforderlich sein, wenn die Behandlung mit Enzalutamid beendet wird.

CYP1A2- und CYP2C8-Substrate

Enzalutamid (160 mg einmal täglich) führte zu keiner klinisch relevanten Änderung der AUC oder C_{max} von Coffein (CYP1A2-Sub-

strat) oder Pioglitazon (CYP2C8-Substrat). Die AUC von Pioglitazon erhöhte sich um 20 %, während C_{max} um 18 % abnahm. Die AUC und C_{max} von Coffein nahmen um 11 % bzw. 4 % ab. Bei Anwendung von Xtandi zusammen mit einem CYP1A2- oder CYP2C8-Substrat ist keine Dosisanpassung erforderlich.

P-gp-Substrate

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Enzalutamid ein Inhibitor des Effluxtransporters P-gp sein könnte. In einer Studie mit Patienten mit Prostatakarzinom, die eine einzelne orale Dosis des P-gp-Probesubstrats Digoxin vor sowie gleichzeitig mit Enzalutamid erhielten (die gleichzeitige Verabreichung erfolgte mindestens 55 Tage nach der einmal täglichen Gabe von 160 mg Enzalutamid), wurde eine leicht hemmende Wirkung von Enzalutamid im *Steady State* auf P-gp beobachtet. Die AUC und C_{max} von Digoxin erhöhten sich um 33 % bzw. 17 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate von P-gp sind (z. B. Colchicin, Dabigatranetexilat, Digoxin), sollten bei gleichzeitiger Gabe von Xtandi mit Vorsicht eingesetzt werden. Eventuell ist eine Dosisreduktion erforderlich, um optimale Plasmakonzentrationen zu gewährleisten.

BCRP-Substrate

Im *Steady State* rief Enzalutamid bei Patienten mit Prostatakarzinom, die eine einzelne orale Dosis des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Probesubstrats Rosuvastatin vor sowie gleichzeitig mit Enzalutamid erhielten (die gleichzeitige Verabreichung erfolgte mindestens 55 Tage nach der einmal täglichen Gabe von 160 mg Enzalutamid), keine klinisch bedeutsame Veränderung der Exposition mit Rosuvastatin hervor. Die AUC von Rosuvastatin nahm um 14 % ab, während die C_{max} sich um 6 % erhöhte. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn ein BCRP-Substrat gleichzeitig mit Xtandi verabreicht wird.

MRP2-, OAT3- und OCT1-Substrate

Basierend auf *In-vitro*-Daten kann die Inhibition von MRP2 (im Darm) und des *Organic Anion Transporter 3* (OAT3) sowie des *Organic Cation Transporter 1* (OCT1) (systemisch) nicht ausgeschlossen werden. Theoretisch ist eine Induktion dieser Transporter ebenso möglich, der Nettoeffekt ist derzeit aber unbekannt.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Xtandi und Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die *Torsade de Pointes* hervorrufen können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc., sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss von Nahrung auf die Exposition mit Enzalutamid

Nahrung hat keine klinisch relevante Wirkung auf das Ausmaß der Exposition mit Enzalutamid. In klinischen Studien wurde Xtandi ohne Berücksichtigung der Nahrungsaufnahme gegeben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Xtandi in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Dieses Arzneimittel kann Schäden beim ungeborenen Kind oder einen Abort verursachen, wenn es von schwangeren Frauen genommen wird (siehe Abschnitte 4.3, 5.3 und 6.6).

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid oder seine Metaboliten im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist während und für 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Enzalutamid erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für 3 Monate danach erforderlich. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Enzalutamid ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder werden können (siehe Abschnitte 4.3, 5.3 und 6.6).

Stillzeit

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid in die Muttermilch übergeht. Enzalutamid und/oder seine Metaboliten werden in die Rattenmilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid das Reproduktionssystem bei männlichen Ratten und Hunden beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xtandi könnte einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da von psychischen und neurologischen Effekten einschließlich Krampfanfällen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf das potenzielle Risiko eines psychischen oder neurologischen Ereignisses beim Fahren oder Bedienen von Maschinen hingewiesen werden. Es wurden keine wissenschaftlichen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Enzalutamid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu bewerten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Asthenie/Fatigue, Hitzewallungen, Hypertonie, Frakturen und Stürze. Weitere wichtige Nebenwirkungen schließen ischämische Herzerkrankung und Krampfanfälle ein.

Ein Krampfanfall trat bei 0,6 % 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 4.4).

Stevens-Johnson-Syndrom wurde unter der Behandlung mit Enzalutamid berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Krampfanfall

In den kontrollierten klinischen Studien kam es bei 31 von 5.110 Patienten (0,6 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen vier 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 Dosisescalationsstudie 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 3,5 % der Patienten, die mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie behandelt wurden, eine ischämische Herzerkrankung auf im Vergleich zu 2 % der Patienten, die Placebo plus Androgenentzugstherapie erhielten. Bei 14 (0,4 %) Patienten, die mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie behandelt wurden, und 3 (0,1 %) Patienten, die mit Placebo plus

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind

Organklasse nach dem MedDRA System	Nebenwirkung und Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie Nicht bekannt*: Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt*: Gesichtssödem, Zungenödem, Lippenödem, Pharynxödem
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Angst Gelegentlich: visuelle Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Kopfschmerzen, Gedächtnisstörung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Dysgeusie, Restless-Legs-Syndrom, kognitive Störung Gelegentlich: Krampfanfall [¶] Nicht bekannt*: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Herzerkrankungen	Häufig: ischämische Herzerkrankung [†] Nicht bekannt*: QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt*: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich: erhöhte Leberenzyme
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: trockene Haut, Juckreiz Nicht bekannt*: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig: Frakturen [‡] Nicht bekannt*: Myalgie, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig: Gynäkomastie, Brustwarzenschmerz [#] , Brustschmerzempfindlich [#]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Asthenie, Fatigue
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig: Stürze

* Spontanmeldungen nach Markteinführung.

¶ 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.

† 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.

‡ Beinhalten alle bevorzugten Bezeichnungen mit dem Wort 'Fraktur' der Knochen.

Nebenwirkungen für Enzalutamid als Monotherapie.

Androgenentzugstherapie behandelt wurden, kam es zu einer ischämischen Herzerkrankung mit Todesfolge.

In der Studie EMBARK trat ischämische Herzerkrankung bei 5,4 % der Patienten auf, die mit Enzalutamid plus Leuprorelin behandelt wurden, und bei 9 % der Patienten, die Enzalutamid als Monotherapie erhielten. Bei keinen der Patienten, die mit Enzalutamid plus Leuprorelin behandelt wurden, und bei einem Patienten (0,3 %), der Enzalutamid als Monotherapie erhielt, kam es zu einer ischämischen Herzerkrankung mit Todesfolge.

Gynäkomastie

In der Studie EMBARK wurde Gynäkomastie (alle Grade) bei 29 von 353 Patienten (8,2 %) beobachtet, die mit Enzalutamid plus Leuprorelin behandelt wurden, und bei 159 von 354 Patienten (44,9 %), die Enzalutamid als Monotherapie erhielten. Gynäkomastie

Grad 3 oder höher wurde bei keinen der Patienten beobachtet, die mit Enzalutamid plus Leuprorelin behandelt wurden, und bei 3 Patienten (0,8 %), die Enzalutamid als Monotherapie erhielten.

Brustwarzenschmerz

In der Studie EMBARK wurde Brustwarzenschmerz (alle Grade) bei 11 von 353 Patienten (3,1 %) beobachtet, die mit Enzalutamid plus Leuprorelin behandelt wurden, und bei 54 von 354 Patienten (15,3 %), die Enzalutamid als Monotherapie erhielten. Brustwarzenschmerz Grad 3 oder höher wurde bei keinen der Patienten beobachtet, die mit Enzalutamid plus Leuprorelin oder mit Enzalutamid als Monotherapie behandelt wurden.

Schmerzempfindliche Brust

In der Studie EMBARK wurde eine schmerzempfindliche Brust (alle Grade) bei 5 von

353 Patienten (1,4 %) beobachtet, die mit Enzalutamid plus Leuprorelin behandelt wurden, und bei 51 von 354 Patienten (14,4 %), die Enzalutamid als Monotherapie erhielten. Schmerzempfindliche Brust Grad 3 oder höher wurde bei keinen der Patienten beobachtet, die mit Enzalutamid plus Leuprorelin oder mit Enzalutamid als Monotherapie behandelt wurden.

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein Antidot für Enzalutamid. Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Enzalutamid abgesetzt und allgemeine supportive Maßnahmen sollten eingeleitet werden, wobei die Halbwertszeit von 5,8 Tagen zu berücksichtigen ist. Nach einer Überdosierung können Patienten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle haben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, ATC-Code: L02BB04.

Wirkmechanismus

Das Prostatakarzinom ist bekanntermaßen ein androgensensitiver Tumor und spricht auf eine Inhibition des Androgenrezeptors an. Trotz niedriger bzw. nicht mehr nachweisbarer Konzentrationen an Serumandrogenen schreitet die Krankheit über den Androgenrezeptor-Signalweg fort. Die Stimulation des Tumorzellwachstums über den Androgenrezeptor erfordert die nukleäre Translokation und die Bindung an die DNA. Enzalutamid ist ein starker Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs, der mehrere Schritte in diesem Signalweg blockiert. Enzalutamid hemmt kompetitiv die Androgenbindung an Androgenrezeptoren und hemmt infolgedessen die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Nukleus sowie die Bindung an die DNA, sogar bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinomzellen, die resistent gegenüber Antiandrogenen sind. Die Behandlung mit Enzalutamid verringert das Wachstum der Prostatakarzinomzellen und kann den Zelltod der Krebszellen und eine Tumorregression induzieren. In präklinischen Studien zeigte Enzalutamid keine agonistische Aktivität am Androgenrezeptor.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer klinischen Phase-III-Studie (AFFIRM) mit Patienten, bei denen eine vorangegangene Chemotherapie mit Docetaxel versagt hatte, war bei 54 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten ein Rückgang der PSA-Werte um mindestens 50 % gegenüber

dem Ausgangswert zu verzeichnen. Im Placebo-Arm war dies dagegen nur bei 1,5 % der Patienten der Fall.

In einer weiteren klinischen Phase-III-Studie (PREVAIL) mit Chemotherapie-naiven Patienten zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, eine signifikant höhere Gesamt-PSA-Ansprechrates (definiert als eine $\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangswert), verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten, 78,0 % gegenüber 3,5 % (Differenz = 74,5 %, $p < 0,0001$).

In einer klinischen Phase-II-Studie (TERRAIN) mit Chemotherapie-naiven Patienten, zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, eine signifikant höhere Gesamt-PSA-Ansprechrates (definiert als eine $\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangswert), verglichen mit Patienten, die Bicalutamid erhielten, 82,1 % gegenüber 20,9 % (Differenz = 61,2 %, $p < 0,0001$).

In einer einarmigen Studie (9785-CL-0410) mit Patienten, die zuvor mindestens 24 Wochen mit Abirateron (plus Prednison) behandelt wurden, war bei 22,4 % eine Reduktion der PSA-Werte um $\geq 50\%$ vom Ausgangswert zu verzeichnen. Bezüglich vorangegangener Chemotherapie in der Anamnese zeigten 22,1 % der Patientengruppe ohne vorangegangene Chemotherapie eine $\geq 50\%$ Reduktion der PSA-Werte und 23,2 % nach vorangegangener Chemotherapie.

In der klinischen Studie MDV3100-09 (STRIVE) zu nicht metastasiertem und metastasiertem CRPC zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, eine signifikant höhere bestätigte Gesamt-PSA-Ansprechrates (definiert als eine $\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangswert), verglichen mit Patienten, die Bicalutamid erhielten: 81,3 % gegenüber 31,3 % (Differenz = 50,0 %, $p < 0,0001$).

In der klinischen Studie MDV3100-14 (PROSPER) zu nicht metastasiertem CRPC zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten, eine signifikant höhere bestätigte PSA-Ansprechrates (definiert als eine $\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangswert): 76,3 % gegenüber 2,4 % (Differenz = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Enzalutamid wurde in drei randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studien [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] bei Patienten mit progredientem Prostatakarzinom nach Progression der Erkrankung unter Androgenentzugstherapie [LHRH-Analogen oder nach bilateraler Orchiektomie] nachgewiesen. Die PREVAIL-Studie schloss Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC ein, wohingegen die AFFIRM-Studie Patienten mit metastasiertem CRPC einschloss, die vorher Docetaxel erhalten hatten, und die PROSPER-Studie Patienten mit nicht metastasiertem CRPC einschloss. Die Wirksamkeit bei Patienten mit mHSPC wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie [9785-CL-0335 (ARCHES)] nachgewiesen. In einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten, multi-

zentrischen klinischen Phase-III-Studie [MDV3100-13 (EMBARC)] wurde die Wirksamkeit bei Patienten mit nmHSPC BCR mit hohem Risiko nachgewiesen. Alle Patienten erhielten eine Therapie mit LHRH-Analoga oder hatten eine bilaterale Orchiektomie, sofern nicht anders angegeben.

In den aktiven Behandlungsarmen wurde Xtandi oral in einer Dosierung von 160 mg täglich gegeben. In den fünf klinischen Studien (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM und PREVAIL) erhielten die Patienten im Kontrollarm Placebo und es war nicht erforderlich, dass die Patienten Prednison einnehmen.

Änderungen in der PSA-Konzentration im Serum sind unabhängig betrachtet nicht immer ein Hinweis auf einen klinischen Nutzen. Aus diesem Grund wurde in den fünf Studien empfohlen, die Patienten mit ihrer Studienmedikation weiter zu behandeln, bis die Kriterien zum Aussetzen oder Absetzen, wie für jede Studie unten angegeben, erfüllt waren.

Studie MDV3100-13 (EMBARC) (Patienten mit nicht metastasiertem HSPC BCR mit hohem Risiko)

In der Studie EMBARK wurden 1.068 Patienten mit nmHSPC BCR mit hohem Risiko aufgenommen und im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Enzalutamid zum Einnehmen bei einer Dosis von 160 mg einmal täglich mit gleichzeitiger Androgenentzugstherapie (N = 355) oder der Behandlung mit Placebo zum Einnehmen einmal täglich mit gleichzeitiger Androgenentzugstherapie (N = 358) zugewiesen (Androgenentzugstherapie definiert als Leuprorelin). Alle Patienten hatten zuvor eine lokale Therapie mit radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (einschließlich Brachytherapie) erhalten oder beides, mit kurativer Absicht. Die Patienten mussten eine durch eine verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (*blinded independent central review*, BICR) bestätigte nicht metastasierte Krankheit sowie ein BCR mit hohem Risiko (definiert als PSA-Verdopplungszeit ≤ 9 Monate) aufweisen. Die Patienten mussten zudem PSA-Werte von ≥ 1 ng/ml aufweisen, wenn sie zuvor eine radikale Prostatektomie (mit oder ohne Strahlentherapie) als Primärbehandlung ihres Prostatakarzinoms erhalten hatten, oder PSA-Werte von mindestens 2 ng/ml über dem Nadir, wenn sie zuvor nur eine Strahlentherapie erhalten hatten. Patienten nach erfolgter Prostatektomie, die gemäß Beurteilung des Prüfarztes auch geeignete Kandidaten für eine Salvagestrahlentherapie waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien stratifiziert: PSA-Wert zum Screening-Zeitpunkt (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), PSA-Verdopplungszeit (≤ 3 Monate vs. > 3 Monate bis ≤ 9 Monate) und vorherige Hormontherapie (vorherige Hormontherapie vs. keine vorherige Hormontherapie). Bei Patienten mit nicht nachweisbaren PSA-Werten ($< 0,2$ ng/ml) in Woche 36 wurde die Behandlung in Woche 37 ausgesetzt und dann

wieder fortgesetzt, wenn die PSA-Werte auf $\geq 2,0$ ng/ml für Patienten nach erfolgter Prostatektomie oder $\geq 5,0$ ng/ml für Patienten ohne vorherige Prostatektomie gestiegen waren. Bei Patienten mit nachweisbaren PSA-Werten in Woche 36 ($\geq 0,2$ ng/ml) wurde die Behandlung ohne Aussetzung fortgesetzt, bis die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erfüllt waren. Die Behandlung wurde dauerhaft abgesetzt, wenn die Entwicklung einer radiologischen Progression durch die zentrale Beurteilung nach erster lokaler Auswertung bestätigt wurde.

Die demographischen und Ausgangscharakteristika waren zu Beginn der Studie zwischen den drei Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Das mediane Gesamalter bei Randomisierung betrug 69 Jahre (Bereich: 49,0–93,0). Die meisten Patienten in der Gesamtpopulation waren weiß (83,2 %), 7,3 % waren asiatisch und 4,4 % waren Schwarz. Die mediane PSA-Verdopplungszeit lag bei 4,9 Monaten. Vierundsiebzig Prozent (74 %) der Patienten hatten zuvor eine lokale Therapie mit radikaler Prostatektomie, 75 % der Patienten hatten zuvor eine Strahlentherapie (einschließlich Brachytherapie) und 49 % der Patienten hatten zuvor eine Therapie mit beidem. Zweiunddreißig Prozent (32 %) der Patienten hatten einen Gleason-Score von ≥ 8 . Der Leistungsstatus nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) betrug bei Studienbeginn bei 92 % der Patienten 0 und bei 8 % der Patienten 1.

Der primäre Endpunkt war das metastasenfremde Überleben (*metastasis-free survival*, MFS) bei Patienten, die zu Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie randomisiert wurden, im Vergleich zu Patienten, die zu Placebo plus Androgenentzugstherapie randomisiert wurden. Das metastasenfremde Überleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur radiologischen Progression oder bis zum Tod während der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat.

Zu den auf Multiplizität geprüften sekundären Endpunkten zählten die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zur ersten Anwendung einer antineoplastischen Therapie sowie das Gesamtüberleben. Ein weiterer auf Multiplizität geprüfter sekundärer Endpunkt war das MFS bei Patienten, die zu Enzalutamid als Monotherapie randomisiert wurden, im Vergleich zu Patienten, die zu Placebo plus Androgenentzugstherapie randomisiert wurden.

Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie und als Monotherapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des MFS gegenüber Placebo plus Androgenentzugstherapie. Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte sind in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1 und 2 auf Seite 7

Nach Verabreichung von Androgenentzugstherapie als Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie oder Placebo plus Androgenentzugstherapie sanken die Testosteronwerte schnell auf Kastrationsniveau ab und blieben bis zur Behandlungsunterbrechung in Woche 37 niedrig. Nach der Unterbre-

Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten in der Studie EMBARK, die entweder mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie, Placebo plus Androgenentzugstherapie oder Enzalutamid als Monotherapie behandelt wurden (Intent-to-Treat-Analyse)

	Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie (N = 355)	Placebo plus Androgenentzugstherapie (N = 358)	Enzalutamid als Monotherapie (N = 355)
Metastasenfreies Überleben¹			
Anzahl der Ereignisse (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Median, Monate (95 %-KI) ³	n. e. (n. e., n. e.)	n. e. (85,1; n. e.)	n. e. (n. e., n. e.)
Hazard Ratio in Relation zu Placebo plus Androgenentzugstherapie (95 %-KI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-Wert für den Vergleich mit Placebo plus Androgenentzugstherapie ⁵	$p < 0,0001$	--	$p = 0,0049$
Zeit bis PSA-Progression⁶			
Anzahl der Ereignisse (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Median, Monate (95 %-KI) ³	n. e. (n. e., n. e.)	n. e. (n. e., n. e.)	n. e. (n. e., n. e.)
Hazard Ratio in Relation zu Placebo plus Androgenentzugstherapie (95 %-KI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-Wert für den Vergleich mit Placebo plus Androgenentzugstherapie ⁵	$p < 0,0001$	--	$p < 0,0001$
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie			
Anzahl der Ereignisse (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Median, Monate (95 %-KI) ³	n. e. (n. e., n. e.)	76,2 (71,3; n. e.)	n. e. (n. e., n. e.)
Hazard Ratio in Relation zu Placebo plus Androgenentzugstherapie (95 %-KI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-Wert für den Vergleich mit Placebo plus Androgenentzugstherapie ⁵	$p < 0,0001$	--	$p < 0,0001$
Gesamtüberleben⁸			
Anzahl der Ereignisse (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Median, Monate (95 %-KI) ³	n. e. (n. e., n. e.)	n. e. (n. e., n. e.)	n. e. (n. e., n. e.)
Hazard Ratio in Relation zu Placebo plus Androgenentzugstherapie (95 %-KI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-Wert für den Vergleich mit Placebo plus Androgenentzugstherapie ⁵	$p = 0,0153^9$	--	$p = 0,2304^9$

n. e. = nicht erreicht.

1. Mediane Nachbeobachtungszeit 61 Monate.
2. Basierend auf dem frühesten beitragenden Ereignis (radiologische Progression oder Tod).
3. Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.
4. Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell, das nach PSA-Wert zum Screening-Zeitpunkt, PSA-Verdopplungszeit und nach erfolgter Hormontherapie stratifiziert ist.
5. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rang-Test, der nach PSA-Wert zum Screening-Zeitpunkt, PSA-Verdopplungszeit und nach erfolgter Hormontherapie stratifiziert ist.
6. Basierend auf PSA-Progression gemäß Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Basierend auf der ersten Anwendung antineoplastischer Therapie gegen Prostatakarzinom nach Studienbeginn.
8. Basierend auf einer vorab spezifizierten Zwischenanalyse mit Datenstichtag 31. Januar 2023 und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 65 Monaten.
9. Das Ergebnis hat das vorab spezifizierte zweiseitige Signifikanzniveau von $p \leq 0,0001$ nicht erreicht.

chung stiegen die Testosteronwerte allmählich wieder auf ein Niveau nahe der Werte zu Beginn der Studie an. Nach Wiederaufnahme der Behandlung, fielen sie wieder auf Kastrationsniveau ab. Im Arm mit Enzalutamid als Monotherapie stiegen die Testosteronwerte nach Einleitung der Be-

handlung und kehrten nach Unterbrechung der Behandlung wieder in die Nähe der Werte zu Beginn der Studie zurück. Sie stiegen wieder, nachdem die Behandlung mit Enzalutamid wieder aufgenommen wurde.



Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten

Studie 9785-CL-0335 (ARCHES) (Patienten mit metastasiertem HSPC)

In die ARCHES-Studie wurden 1.150 Patienten mit mHSPC eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden, um eine Behandlung mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie oder Placebo plus Androgenentzugstherapie (Androgenentzugstherapie war definiert als LHRH-Analogen oder bilaterale Orchiectomie) zu erhalten. Die Patienten erhielten 160 mg Enzalutamid einmal täglich (N = 574) oder Placebo (N = 576).

Für die Teilnahme geeignet waren Patienten, deren metastasiertes Prostatakarzinom durch einen positiven Befund im Knochenszintigramm (bei Knochenläsionen) oder metastatische Läsionen im CT- oder MRT-Scan (bei Weichteilläsionen) dokumentiert war. Nicht geeignet waren Patienten, deren Erkrankungsprogression regional auf die Becken-Lymphknoten begrenzt war. Patienten, die bis zu 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Docetaxel erhalten hatten, deren letzte Verabreichung bis 2 Monate vor Tag 1 beendet war, und bei denen während oder nach Beendigung der Chemotherapie mit Docetaxel keine Progression der Erkrankung festgestellt wurde, konnten teilnehmen. Ausgeschlossen waren Patienten mit bekannten oder vermuteten Hirnmetastasen oder aktiver leptomeningealer Erkrankung oder mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder einer Erkrankung, die eine Krampfanfallsneigung bedingen könnte.

Die demografischen und Ausgangscharakteristika waren zu Beginn der Studie zwischen den Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Das mediane Alter bei Randomisierung betrug in beiden Behandlungsgruppen 70 Jahre. Die meisten Patienten in der Gesamtpopulation waren Kaukasier (80,5%), 13,5% waren Asiaten und 1,4% Schwarze. Der Leistungsstatus nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) betrug bei Studienbeginn bei 78% der Patienten 0 und bei 22% der Patienten 1. Die Patienten wurden nach niedriger oder hoher Tumorlast (*low-volume disease* oder *high-volume disease*) und vorheriger Chemotherapie mit Docetaxel für das Prostatakarzinom stratifiziert. Siebenunddreißig Prozent der Patienten hatten eine niedrige Tumorlast und 63% der Patienten hatten eine hohe Tumorlast. Zweiundachtzig Prozent der Patienten hatten keine vorherige Chemotherapie mit Docetaxel erhalten, 2% erhielten 1–5 Zyklen und 16% erhielten 6 Zyklen vorab. Eine gleichzeitige Behandlung mit Docetaxel war nicht erlaubt.

Das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS), basierend auf einer unabhängigen zentralen Bewertung, war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten objektiven Nachweis einer radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod (aufgrund jeglicher Ursache vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zu 24 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation), je nachdem, was zuerst eintrat.

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines rPFS-Ereignisses um 61%

[HR = 0,39 (95 %-KI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Übereinstimmende rPFS-Ergebnisse wurden beobachtet bei Patienten mit hoher oder niedriger Tumorlast und Patienten mit oder ohne vorherige Chemotherapie mit Docetaxel. Die mediane Zeit bis zu einem rPFS-Ereignis wurde im Enzalutamid-Arm nicht erreicht und betrug im Placebo-Arm 19,0 Monate (95 %-KI: 16,6; 22,2).

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 3 auf Seite 8

Wichtigste in der Studie beurteilte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderem die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, die Rate nicht nachweisbarer PSA-Werte (Rückgang auf $< 0,2 \mu\text{g/l}$) und die objektive Ansprechrates (RECIST 1.1 laut unabhängiger Bewertung). Für all diese sekundären Endpunkte wurden statistisch signifikante Verbesserungen für mit

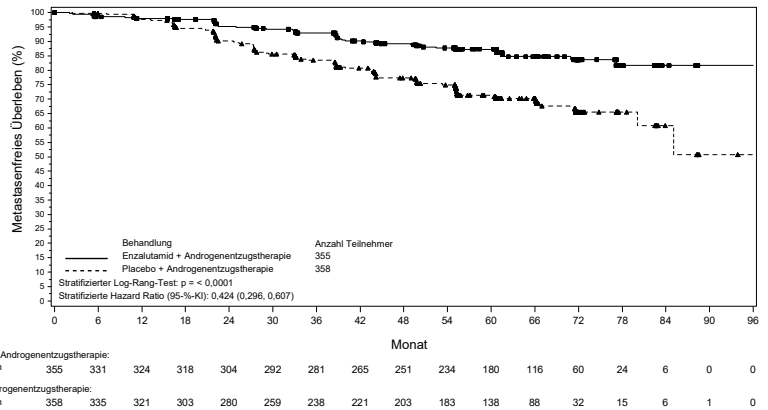


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das MFS in den Behandlungsarmen Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie vs. Placebo plus Androgenentzugstherapie in der Studie EMBARK (Intent-to-Treat-Analyse)

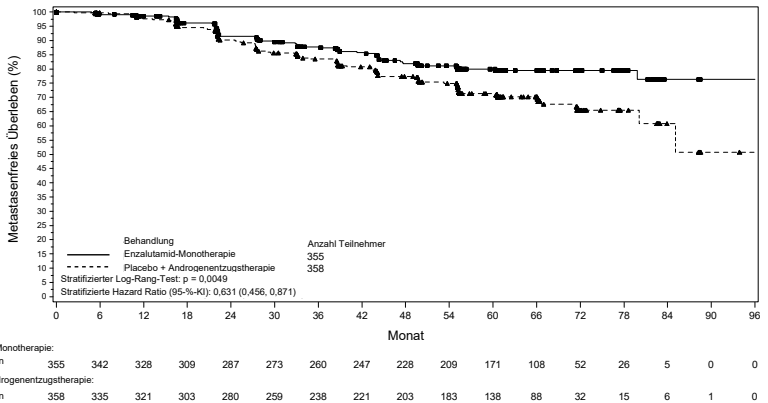


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das MFS in den Behandlungsarmen Enzalutamid als Monotherapie vs. Placebo plus Androgenentzugstherapie in der Studie EMBARK (Intent-to-Treat-Analyse)

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten, die im Rahmen der ARCHES-Studie entweder mit Enzalutamid oder Placebo behandelt wurden (Intent-to-Treat-Analyse)

	Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie (N = 574)	Placebo plus Androgenentzugstherapie (N = 576)
Radiologisch progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	nicht erreicht	19,0 (16,6; 22,2)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p-Wert ²	$p < 0,0001$	

1. Berechnet unter Verwendung der Methode nach Brookmeyer und Crowley.
2. Stratifiziert nach Tumorlast (niedrig oder hoch) und vorheriger Anwendung von Docetaxel (ja oder nein).

Enzalutamid behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo gezeigt.

Ein weiterer wichtiger in der Studie beurteilter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben. Bei der zuvor geplanten abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens, die nach 356 beobachteten Todesfällen durchgeführt wurde, zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 34 % in der Gruppe, die zur Behandlung mit Enzalutamid randomisiert worden war, im Vergleich zu der Gruppe, die zur Behandlung mit Placebo randomisiert worden war [HR = 0,66, (95 %-KI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit für das Gesamtüberleben wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die geschätzte mediane Nachbeobachtungszeit für alle Patienten betrug 44,6 Monate (siehe Abbildung 4).

Siehe Abbildung 4

Studie MDV3100-14 (PROSPER) (Patienten mit nicht metastasiertem CRPC)

Die PROSPER-Studie schloss 1.401 Patienten mit asymptomatischem, nicht metastasiertem Hochrisiko-CRPC ein, die ihre Androgenentzugstherapie (definiert als LHRH-Analogon oder vorangegangene bilaterale Orchiektomie) fortsetzten. Die Patienten mussten eine Verdopplungszeit des prostataspezifischen Antigens (*Prostate Specific Antigen Doubling Time*, PSADT) von ≤ 10 Monate, einen PSA-Wert von ≥ 2 ng/ml und die Bestätigung einer nicht metastasierten Erkrankung mittels einer verblindeten unabhängigen zentralen Bewertung aufweisen.

Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I oder II) in der Vorgeschichte und Patienten, die Arzneimittel einnahmen, die zu einer Senkung der Krampfschwelle führen können, waren erlaubt. Folgende Patienten waren ausgeschlossen: Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte, mit einer Erkrankung, die sie für Krampfanfälle prädisponieren könnte, oder mit bestimmten vorangegangenen Therapien zur Behandlung des Prostatakarzinoms (d. h. Chemotherapie, Ketoconazol, Abirateronacetat, Aminoglutethimid und/oder Enzalutamid).

Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg einmal täglich (N = 933) oder Placebo (N = 468). Die Patienten wurden nach der PSADT (< 6 Monate oder ≥ 6 Monate) und der Anwendung von gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimitteln (ja oder nein) stratifiziert.

Die demografischen und Ausgangscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen gut ausgewogen. Das mediane Alter bei Randomisierung betrug im Enzalutamid-Arm 74 Jahre und im Placebo-Arm 73 Jahre. Die meisten Patienten (annähernd 71 %) in der Studie waren Kaukasier, 16 % waren Asiaten und 2 % Schwarze. Einundachtzig Prozent (81 %) der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 und 19 % der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 1.

Das metastasenfremde Überleben (MFS) war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit

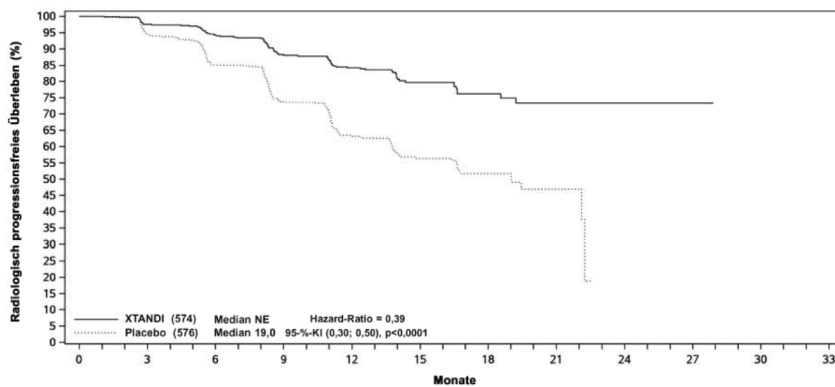


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des rPFS in der ARCHES-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

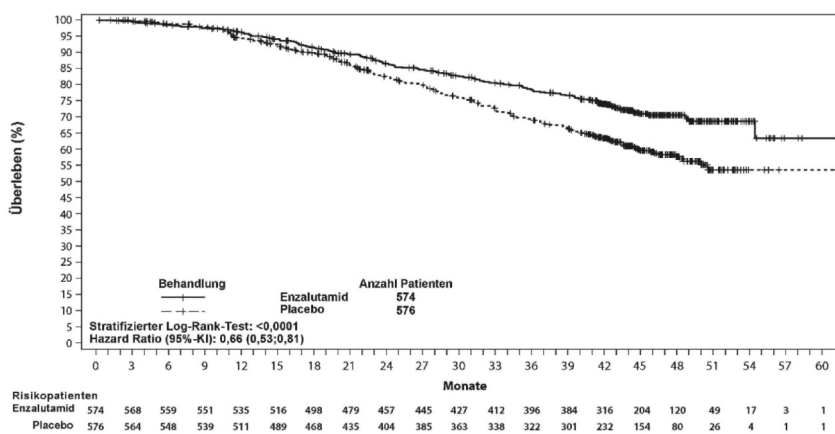


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der ARCHES-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

ab der Randomisierung bis zu radiologischer Progression oder Tod innerhalb von 112 Tagen nach Absetzen der Behandlung ohne Nachweis einer radiologischen Progression, je nachdem, was zuerst eintrat. Wichtigste in der Studie beurteilte sekundäre Endpunkte waren Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie (TTA) und Gesamtüberleben (OS). Weitere sekundäre Endpunkte waren Zeit bis zur Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie und Chemotherapie-freies Überleben. Ergebnisse siehe unten (Tabelle 4).

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos von radiologischer Progression oder Tod um 71 % [HR = 0,29 (95 %-KI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Das mediane MFS betrug 36,6 Monate (95 %-KI: 33,1; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 14,7 Monate (95 %-KI: 14,2; 15,0) im Placebo-Arm. Übereinstimmende MFS-Ergebnisse wurden auch in allen präspezifizierten Patienten-Subgruppen beobachtet, zu denen die nach der PSADT (< 6 Monate oder ≥ 6 Monate), nach der demografischen Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt), nach dem Alter (< 75 oder ≥ 75) und nach der vorangegangenen Anwendung von gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimitteln (ja oder nein) Subgruppen gehörten (siehe Abbildung 5).

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 5 auf Seite 9

Bei der abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens nach 466 Todesfällen ergab sich für die Patienten, die zur Behandlung mit Enzalutamid randomisiert worden waren, eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten, die zur Behandlung mit Placebo randomisiert worden waren, mit einer Verringerung des Sterberisikos um 26,6 % [HR = 0,734, (95 %-KI: 0,608; 0,885), $p = 0,0011$] (siehe Abbildung 6). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 48,6 bzw. 47,2 Monate für die Enzalutamid- bzw. Placebo-Gruppe. Dreiunddreißig Prozent der mit Enzalutamid behandelten Patienten und 65 % der mit Placebo behandelten Patienten erhielten mindestens eine nachfolgende antineoplastische Therapie, welche das Gesamtüberleben verlängern kann.

Siehe Abbildung 6 auf Seite 10

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos einer PSA-Progression um 93 % [HR = 0,07 (95 %-KI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 37,2 Monate (95 %-KI: 33,1; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 3,9 Monate (95 %-KI: 3,8; 4,0) im Placebo-Arm.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primärer Endpunkt		
Metastasenfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	36,6 (33,1; nicht erreicht)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-Wert ³	p < 0,0001	
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitseindpunkte		
Gesamtüberleben⁴		
Anzahl Ereignisse (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	67,0 (64,0; nicht erreicht)	56,3 (54,4; 63,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-Wert ³	p = 0,0011	
Zeit bis zur PSA-Progression		
Anzahl Ereignisse (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	37,2 (33,1; nicht erreicht)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-Wert ³	p < 0,0001	
Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie		
Anzahl Ereignisse (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	39,6 (37,7; nicht erreicht)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-Wert ³	p < 0,0001	

- 1 Auf Basis von Kaplan-Meier-Schätzungen.
- 2 Die HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach PSA-Verdopplungszeit und vorangegangener oder aktueller Anwendung eines gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimittels. HR ist relativ zu Placebo mit < 1 zugunsten von Enzalutamid.
- 3 Der p-Wert basiert auf einem nach PSA Verdopplungszeit (< 6 Monate, ≥ 6 Monate) und vorangegangener oder aktueller Anwendung eines gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimittels (ja, nein) stratifizierten Log-Rank-Tests.
- 4 Basierend auf einer zuvor geplanten Zwischenauswertung mit Datenstichtag 15. Oktober 2019.

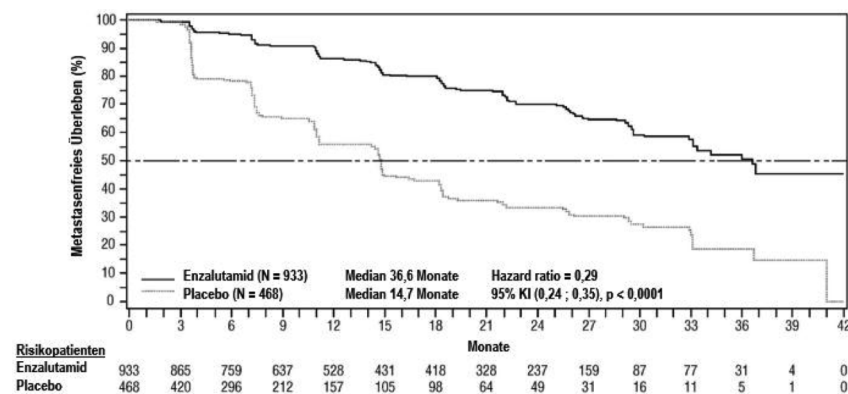


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des metastasenfreien Überlebens in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie [HR = 0,21 (95 %-KI: 0,17; 0,26), p < 0,0001]. Die mediane Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie betrug 39,6 Monate (95 %-KI: 37,7; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 17,7 Monate

(95 %-KI: 16,2; 19,7) im Placebo-Arm (siehe Abbildung 7).

Siehe Abbildung 7 auf Seite 10

Studie MDV3100-09 (STRIVE) (Chemotherapie-naive Patienten mit nicht metastasiertem/metastasiertem CRPC)
Die STRIVE-Studie schloss 396 Patienten mit nicht metastasiertem oder metastasier-

tem CRPC und serologischer oder radiologischer Krankheitsprogression trotz primärer Androgenentzugstherapie ein. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg einmal täglich (N = 198) oder Bicalutamid in einer Dosis von 50 mg einmal täglich (N = 198). PFS war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum frühesten objektiven Nachweis von radiologischer Progression, PSA-Progression oder Tod während der Studie. Das mediane PFS betrug 19,4 Monate (95 %-KI: 16,5; nicht erreicht) in der Enzalutamid-Gruppe versus 5,7 Monate (95 %-KI: 5,6; 8,1) in der Bicalutamid-Gruppe [HR = 0,24 (95 %-KI: 0,18; 0,32), p < 0,0001]. In allen präspezifizierten Patienten-Subgruppen wurde hinsichtlich des PFS ein übereinstimmender Vorteil von Enzalutamid gegenüber Bicalutamid beobachtet. In der Subgruppe mit nicht metastasiertem CRPC (N = 139) hatten insgesamt 19 der 70 (27,1 %) mit Enzalutamid behandelten Patienten und 49 der 69 (71,0 %) mit Bicalutamid behandelten Patienten PFS-Ereignisse (insgesamt 68 Ereignisse). Die Hazard Ratio betrug 0,24 (95 %-KI: 0,14; 0,42). Die mediane Zeit bis zu einem PFS-Ereignis wurde in der Enzalutamid-Gruppe nicht erreicht und betrug in der Bicalutamid-Gruppe 8,6 Monate (siehe Abbildung 8).

Siehe Abbildung 8 auf Seite 10

Studie 9785-CL-0222 (TERRAIN) (Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC)

In die TERRAIN-Studie wurden 375 Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC eingeschlossen, welche randomisiert wurden, um entweder Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg einmal täglich (N = 184) oder Bicalutamid in einer Dosis von 50 mg einmal täglich (N = 191) zu erhalten. Das mediane PFS betrug 15,7 Monate bei mit Enzalutamid behandelten Patienten verglichen mit 5,8 Monaten bei mit Bicalutamid behandelten Patienten [HR = 0,44 (95 %-KI: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als objektiver Nachweis einer radiologischen Progression mittels einer unabhängigen, zentralen Bewertung, skelettbezogene Ereignisse, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Ein konsistenter Vorteil bezüglich des PFS wurde über alle vordefinierten Patienten-Subgruppen hinweg beobachtet.

Studie MDV3100-03 (PREVAIL) (Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC)

Insgesamt wurden 1.717 asymptotische oder mild symptomatische Chemotherapie-naive Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Enzalutamid oral in einer Dosierung von 160 mg einmal täglich (N = 872) oder Placebo oral einmal täglich (N = 845). Patienten mit viszeralem Erkrankungen sowie Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I oder II) in der Vorgeschichte und Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle herabsetzen, wurden zugelassen. Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder Umständen, die zu Krampf-

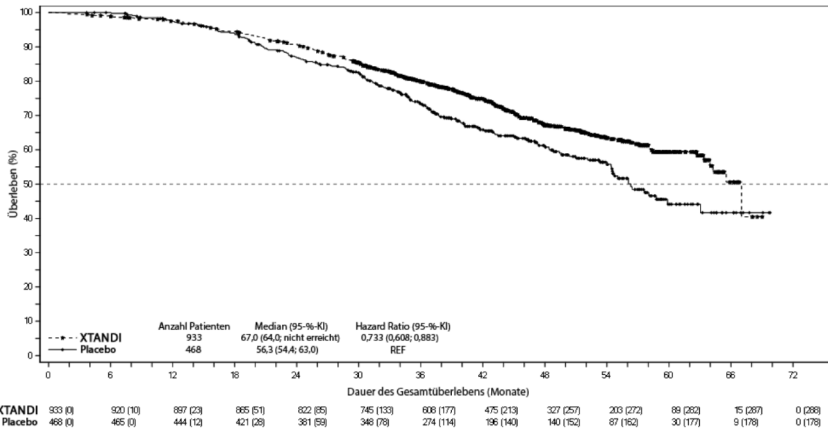


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

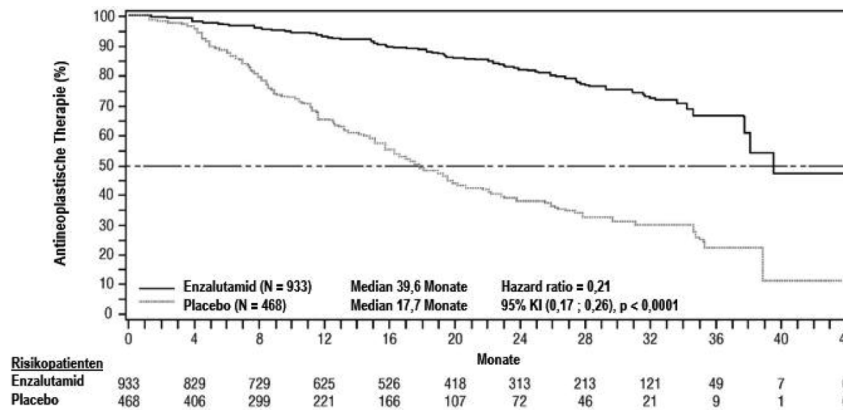


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen anti-neoplastischen Therapie in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

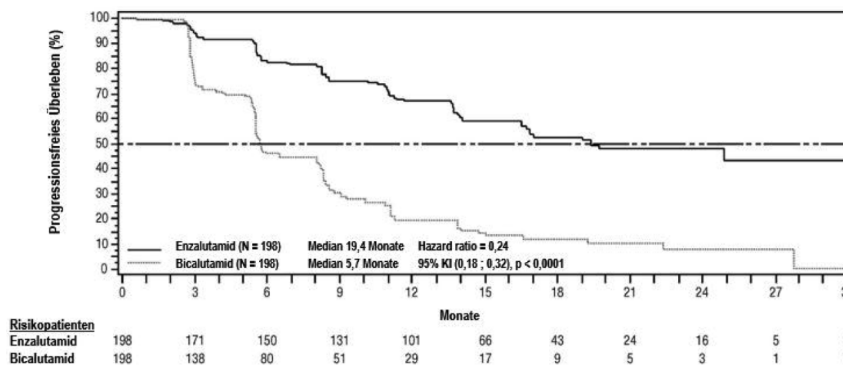


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens in der STRIVE-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

anfällen prädisponieren, und Patienten mit mäßigen oder starken Schmerzen, verursacht durch das Prostatakarzinom, wurden ausgeschlossen. Die Studienmedikation wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung (bestätigte radiologische Progression, Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses oder klinische Progression) und dem Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder der Therapie mit einem in der klinischen Prüfung befindlichen Wirkstoff oder bis zu inakzeptabler Toxizität fortgesetzt.

Die Patienten wurden, bezogen auf ihre demografischen Merkmale und Krankheitsmerkmale, zu Beginn der Studie gleichmäßig

auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich 42–93 Jahre) und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war 77 % Kaukasier, 10 % Asiaten, 2 % Schwarze und 11 % andere oder Patienten unbekannter ethnischer Zugehörigkeit. Achtundsechzig Prozent (68 %) der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 und 32 % der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 1. Die Schmerzintensität, bewertet wie im *Brief Pain Inventory Short Form* definiert (stärkste Schmerzen während der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 bis 10), betrug zu Beginn der Studie 0–1 (ohne Symptome) bei

67 % der Patienten und 2–3 (leichte Symptome) bei 32 % der Patienten. Ungefähr 45 % der Patienten hatten messbare Weichteilerkrankungen bei Eintritt in die Studie und 12 % der Patienten hatten viszerale (Lunge und/oder Leber) Metastasen.

Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte waren Gesamtüberleben und radiologisch progressionsfreies Überleben (rPFS). Zusätzlich zu den co-primären Endpunkten wurde der Nutzen ebenfalls unter Berücksichtigung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, des besten Gesamtansprechens des Weichteilgewebes, der Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis, des PSA-Ansprechens ($\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangswert), der Zeit bis zur PSA-Progression und der Zeit bis zum Abfall des FACT-P-Gesamtscores (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*) bewertet.

Die radiologische Progression wurde mittels sequenzieller bildgebender Verfahren, wie durch die *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)*-Kriterien (für Knochen-Läsionen) und/ oder durch die *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1)*-Kriterien (für Weichteilläsionen) definiert, beurteilt. Für die Analyse des rPFS wurde eine zentral geprüfte Bewertung der radiologischen Progression herangezogen.

In der zuvor geplanten Zwischenauswertung des Gesamtüberlebens nach 540 Todesfällen zeigte die Behandlung mit Enzalutamid eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo mit einer Verringerung des Sterberisikos um 29,4 % [HR = 0,71, (95 %-KI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Nach 784 Todesfällen wurde eine aktualisierte Auswertung des Überlebens durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung waren mit denen der Zwischenauswertung (Tabelle 5) konsistent. In der aktualisierten Auswertung hatten 52 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten und 81 % der Patienten, die Placebo erhielten, eine nachfolgende Therapie für metastasiertes CRPC erhalten, welche das Gesamtüberleben verlängern kann.

Eine abschließende Analyse der 5-Jahres-Daten aus der Studie PREVAIL zeigte den Erhalt einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei den mit Enzalutamid behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo [HR = 0,835 (95 %-KI: 0,75; 0,93); p -Wert = 0,0008], obwohl 28 % der Patienten unter Placebo zu Enzalutamid gewechselt waren. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 26 % für den Enzalutamid-Arm und 21 % für den Placebo-Arm.

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 9 auf Seite 11 und Abbildung 10 auf Seite 12

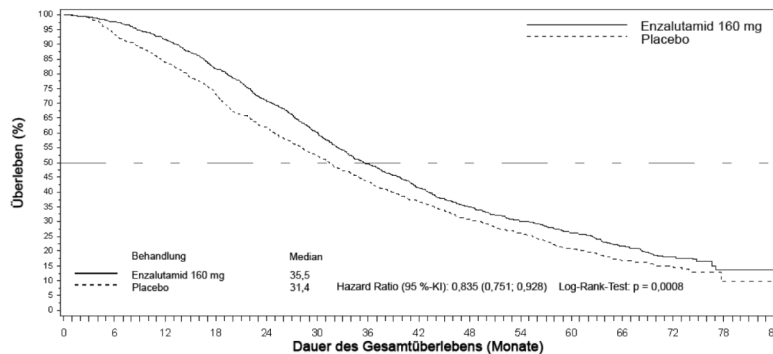
Die zuvor geplante rPFS-Analyse zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei einer Reduktion des Risikos einer radiologischen Progression oder zu versterben um 81,4 % [HR = 0,19 (95 %-KI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Bei 118 mit Enzalutamid behandelten Patienten (14 %) und 321 Patienten (40 %), die Placebo erhielten, trat ein Ereignis auf. Das mediane rPFS wurde bei

Tabelle 5: Gesamtüberleben der Patienten, die in der PREVAIL-Studie entweder Enzalutamid oder Placebo erhielten (Intent-to-Treat-Analyse)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Zuvor geplante Zwischenauswertung		
Anzahl Todesfälle (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	32,4 (30,1; nicht erreicht)	30,2 (28,0; nicht erreicht)
p-Wert ¹	p < 0,0001	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualisierte Untersuchung des Überlebens		
Anzahl Todesfälle (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	35,3 (32,2; nicht erreicht)	31,3 (28,8; 34,2)
p-Wert ¹	p = 0,0002	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5-Jahres-Überlebensanalyse		
Anzahl Todesfälle (%)	689 (79)	693 (82)
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p-Wert ¹	p = 0,0008	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

¹ p-Wert berechnet mit einem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test

² Hazard Ratio nach einem nicht-stratifizierten Proportional-Hazards-Modell; Hazard Ratio < 1 zugunsten von Enzalutamid



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Enzalutamid 160 mg: Risikopatienten	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo: Risikopatienten	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens, basierend auf der 5-Jahres-Überlebensanalyse in der PREVAIL-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

der mit Enzalutamid behandelten Gruppe nicht erreicht (95 %-KI: 13,8; nicht erreicht) und betrug 3,9 Monate (95 %-KI: 3,7; 5,4) in der Gruppe, die Placebo erhielt (Abbildung 11). Ein konsistenter Vorteil bezüglich des rPFS wurde über alle vordefinierten Patienten-Subgruppen hinweg beobachtet (z. B. Alter, ECOG-Leistungsstatus bei Studienbeginn, PSA- und LDH-Wert bei Studienbeginn, Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose und viszerale Erkrankungen beim Screening). Eine zuvor definierte Folgeuntersuchung basierend auf der Beurteilung der radiologischen Progression durch den Prüfarzt zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit einer Reduktion des Risikos einer radiologischen Progression oder zu versterben um 69,3 % [HR = 0,31 (95 %-KI: 0,27; 0,35), p < 0,0001]. Das mediane rPFS betrug 19,7 Monate in der En-

zalutamid-Gruppe und 5,4 Monate in der Placebo-Gruppe.

Siehe Abbildung 11 auf Seite 12

Zusätzlich zu den co-primären Wirksamkeitsendpunkten wurde eine statistisch signifikante Verbesserung auch bei den folgenden prospektiv definierten Endpunkten gezeigt.

Der mediane Zeitraum bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie betrug 28,0 Monate für Patienten, die Enzalutamid erhielten, und 10,8 Monate für Patienten, die Placebo erhielten [HR = 0,35; (95 %-KI: 0,30; 0,40), p < 0,0001].

Der Anteil von mit Enzalutamid behandelten Patienten mit nachweisbarer Erkrankung zu Beginn der Studie, die ein objektives Ansprechen des Weichteilgewebes zeigten, betrug 58,8 % (95 %-KI: 53,8; 63,7) verglichen mit 5,0 % (95 %-KI: 3,0; 7,7) der Patienten, die Placebo erhielten. Die absolute

Differenz in Bezug auf das objektive Ansprechen des Weichteilgewebes zwischen dem Enzalutamid-Arm und dem Placebo-Arm betrug 53,9 % (95 %-KI: 48,5; 59,1, p < 0,0001). Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 19,7 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 1,0 % der Patienten, die Placebo erhielten, und partielles Ansprechen wurde für 39,1 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet gegenüber für 3,9 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Enzalutamid reduzierte signifikant das Risiko für das erste skelettbezogene Ereignis um 28 % [HR = 0,72 (95 %-KI: 0,61; 0,84), p < 0,0001]. Ein skelettbezogenes Ereignis war definiert als Knochenbestrahlung oder chirurgischer Eingriff am Knochen aufgrund des Prostatakarzinoms, pathologische Knochenfraktur, Rückenmarkskompression oder Änderung der antineoplastischen Therapie, um Knochenschmerzen zu behandeln. Die Analyse schloss 587 skelettbezogene Ereignisse ein, von denen es sich bei 389 Ereignissen (66,3 %) um Knochenbestrahlung, bei 79 Ereignissen (13,5 %) um Rückenmarkskompression, bei 70 Ereignissen (11,9 %) um pathologische Frakturen, bei 45 Ereignissen (7,6 %) um Änderungen der antineoplastischen Therapie zur Behandlung der Knochenschmerzen und bei 22 Ereignissen (3,7 %) um chirurgische Eingriffe am Knochen handelte.

Patienten, die Enzalutamid erhielten, zeigten insgesamt eine signifikant höhere PSA-Ansprechrates (definiert als eine ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert) von 78,0 % im Vergleich zu 3,5 % bei Patienten, die Placebo erhielten (Unterschied = 74,5 %, p < 0,0001).

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression entsprechend der PCWG2-Kriterien betrug 11,2 Monate bei Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden, und 2,8 Monate für Patienten, die Placebo erhielten [HR = 0,17, (95 %-KI: 0,15; 0,20), p < 0,0001].

Die Behandlung mit Enzalutamid verringerte das Risiko einer Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores um 37,5 % im Vergleich zu Placebo (p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores betrug 11,3 Monate in der Enzalutamid-Gruppe und 5,6 Monate in der Placebo-Gruppe.

Studie CRPC2 (AFFIRM) (Patienten mit metastasiertem CRPC, die zuvor Chemotherapie erhalten hatten)

In einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid bei Patienten mit metastasiertem CRPC untersucht. Diese Patienten waren vorher mit Docetaxel behandelt worden und erhielten ein LHRH-Analogon oder hatten sich bereits einer Orchiektomie unterzogen. Insgesamt wurden 1.199 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten oral entweder Enzalutamid 160 mg einmal täglich (N = 800) oder einmal täglich Placebo (N = 399). Die Einnahme von Prednison (Tageshöchstosis von 10 mg Prednison oder einem Äquivalent) war erlaubt, aber nicht vorgeschrieben. Bei den randomisierten Patienten beider Gruppen wurde die Behandlung bis zum Fortschreiten

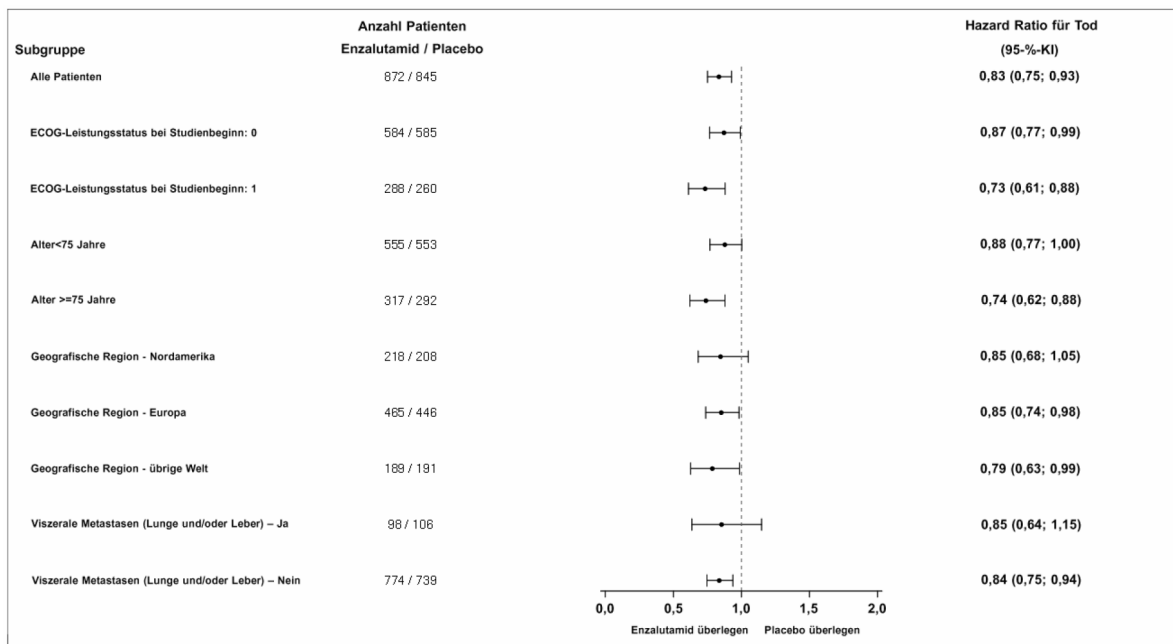
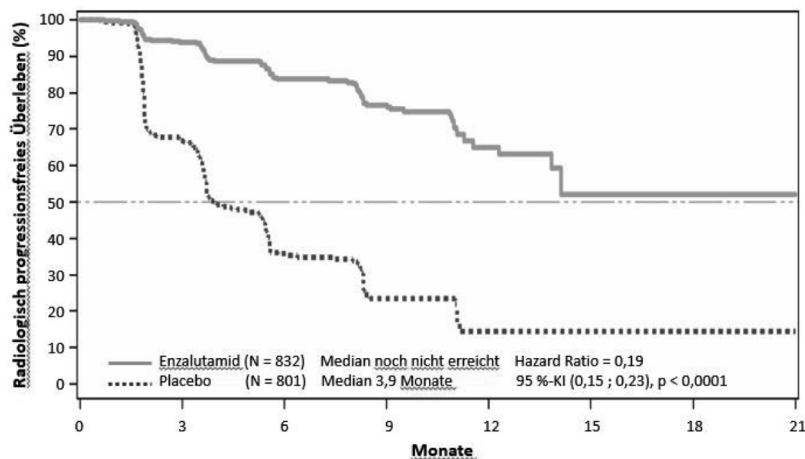


Abbildung 10: 5-Jahres-Auswertung des Gesamtüberlebens nach Subgruppe: Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervall in der PREVAIL-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)



Risikopatienten	832	501	240	119	32	5	1	0
Enzalutamid	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse waren 1.633 Patienten randomisiert.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven des radiologisch progressionsfreien Überlebens in der PREVAIL-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

der Erkrankung (definiert als bestätigte radiologische Progression oder als Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses) und zur Einleitung einer neuen systemischen antineoplastischen Therapie bzw. bis zu inakzeptabler Toxizität oder bis zum Studienabbruch durchgeführt.

Die folgenden demografischen Merkmale der Patienten und ihre Krankheitsmerkmale waren zu Studienbeginn gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt. Das mediane Alter betrug 69 Jahre (Bereich 41–92 Jahre) und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war wie folgt: 93 % Kaukasier, 4 % Schwarze, 1 % Asiaten und 2 % andere. 91,5 % der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0–1 und 8,5 % der Patienten von 2; bei 28 % der Patienten lag der mittlere Score im *Brief Pain*

Inventory bei ≥ 4 (Mittelwert der von den Patienten angegebenen stärksten Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden in den 7 Tagen vor der Randomisierung). Die meisten Patienten (91 %) hatten Knochenmetastasen und 23 % viszerale Lungen- und/oder Lebermetastasen. Bei Studieneintritt war bei 41 % der randomisierten Patienten nur eine PSA-Progression, bei 59 % der Patienten eine radiologische Progression beobachtet worden. Bei Studienbeginn wurden 51 % der Patienten mit Bisphosphonaten behandelt.

Aus der AFFIRM-Studie wurden folgende Patienten ausgeschlossen: Für einen Krampfanfall prädisponierte Patienten (siehe Abschnitt 4.8) und Patienten, die eine Behandlung mit Arzneimitteln erhielten, die die Krampfschwelle herabsetzen, sowie Patienten mit klinisch signifikanten kardiovaskulären

Erkrankungen, wie z. B. nicht kontrolliertem Bluthochdruck, kürzlichem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz mit *New York Heart Association* (NYHA)-Stadium III oder IV (außer bei einer Auswurfaktion ≥ 45 %), klinisch signifikanten ventrikulären Arrhythmien oder AV-Block (ohne dauerhaften Herzschrittmacher).

Die im Protokoll zuvor festgelegte Zwischenanalyse nach 520 Todesfällen zeigte bei den mit Enzalutamid behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Tabelle 6 und Abbildungen 12 und 13).

Siehe Tabelle 6 und Abbildungen 12 und 13 auf Seite 13

Zusätzlich zur beobachteten Verbesserung des Gesamtüberlebens fielen die wichtigsten sekundären Endpunkte (PSA-Progression, radiologisch progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis) zugunsten von Enzalutamid aus und waren nach Anpassung für multiples Testen statistisch signifikant.

Das radiologisch progressionsfreie Überleben, das durch den Prüfarzt nach den RECIST-Kriterien (V1.1) für Weichteilläsionen und das Auftreten von 2 oder mehr Knochenläsionen im Knochenszintigramm bestimmt wurde, betrug 8,3 Monate für die mit Enzalutamid behandelten Patienten und 2,9 Monate für die Patienten, die Placebo erhielten [HR = 0,40 (95 %-KI: 0,35; 0,47), p < 0,0001]. Die Analyse schloss 216 Todesfälle ohne eine dokumentierte Progression und 645 dokumentierte Progressionen ein, von denen 303 (47 %) das Weichteilgewebe, 268 (42 %) Knochenläsionen und 74 (11 %) beide, d. h. Weichteilläsionen und Knochenläsionen, betrafen.

Ein Rückgang des PSA-Werts um 50 % bzw. 90 % wurde bei 54,0 % bzw. 24,8 % der mit



Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten

Tabelle 6: Gesamtüberleben der Patienten, die in der AFFIRM-Studie entweder mit Enzalutamid oder Placebo behandelt wurden (Intent-to-Treat-Analyse)

	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Todesfälle (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medianes Überleben (Monate) (95 %-KI)	18,4 (17,3; nicht erreicht)	13,6 (11,3; 15,8)
p-Wert ¹	p < 0,0001	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

- ¹ p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0–1 vs. 2) und mittlerem Schmerzscore (< 4 vs. ≥ 4)
- ² Hazard Ratio nach einem stratifizierten Proportional-Hazards-Modell; Hazard Ratio < 1 zugunsten von Enzalutamid

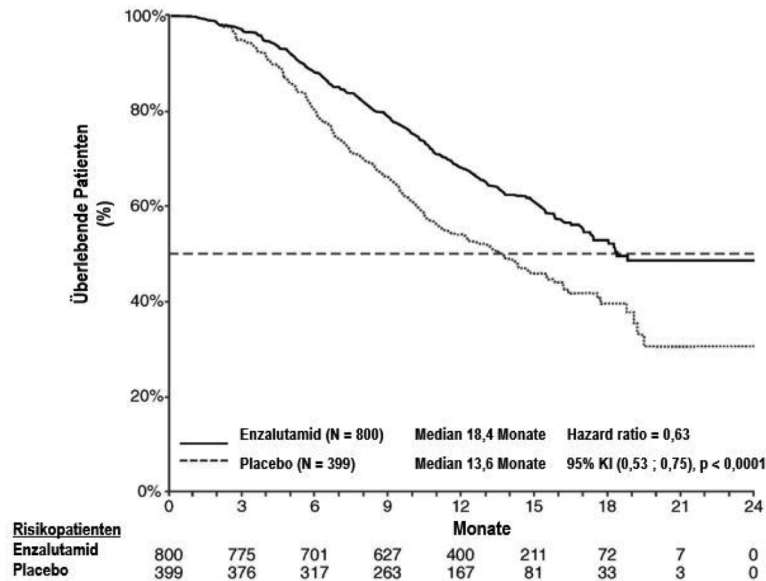
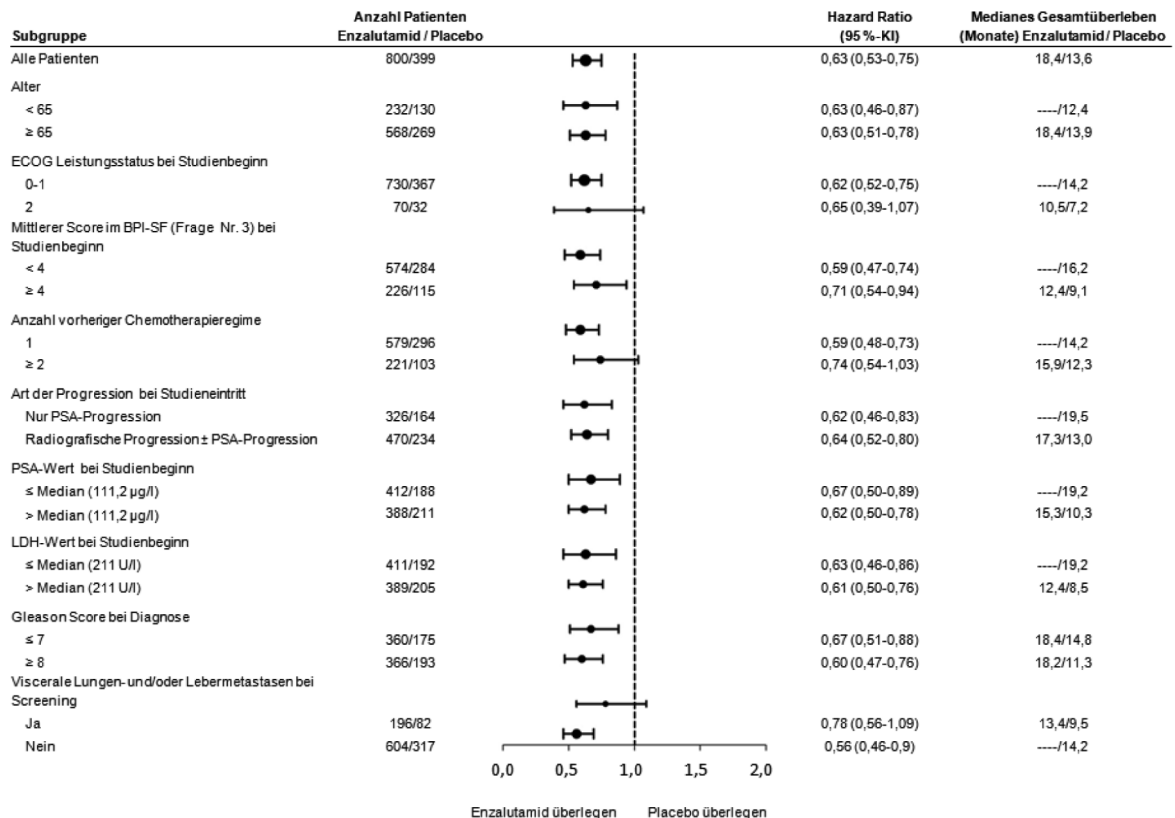


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der AFFIRM-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; PSA: prostataspezifisches Antigen

Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Subgruppe in der AFFIRM-Studie – Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall

Enzalutamid behandelten Patienten bestätigt und bei 1,5 % bzw. 0,9 % der Patienten, die Placebo erhielten. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 8,3 Monate für die Patienten im Enzalutamid-Arm und 3,0 Monate für die Patienten, die Placebo erhielten [HR = 0,25 (95 %-KI: 0,20; 0,30), p < 0,0001].

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses betrug 16,7 Monate bei den mit Enzalutamid behandelten Patienten und 13,3 Monate bei den Patienten, die Placebo erhielten [HR = 0,69 (95 %-KI: 0,57; 0,84), p < 0,0001]. Ein skelettbezogenes Ereignis war definiert als Knochenbestrahlung oder chirurgischer Eingriff am Knochen, pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression oder Wechsel in der antineoplastischen Therapie, um die Knochenschmerzen zu behandeln. Im Rahmen der Analyse wurden 448 skelettbezogene Ereignisse untersucht; dabei handelte es sich in 277 Fällen (62 %) um eine Knochenbestrahlung, in 95 Fällen (21 %) um eine Rückenmarkskompression, in 47 Fällen (10 %) um pathologische Frakturen, in 36 Fällen (8 %) um einen Wechsel in der antineoplastischen Therapie und in 7 Fällen (2 %) um einen chirurgischen Eingriff am Knochen.

Studie 9785-CL-0410 (Enzalutamid nach Abirateron bei Patienten mit metastasiertem CRPC)

Die Studie war eine einarmige Studie mit 214 Patienten mit fortschreitendem metastasiertem CRPC, die nach mindestens 24 Wochen Behandlung mit Abirateronacetat plus Prednison, Enzalutamid (160 mg einmal täglich) erhielten. Das mediane rPFS (radiologisch progressionsfreies Überleben,

der primäre Endpunkt der Studie) betrug 8,1 Monate (95 %-KI: 6,1; 8,3). Das mediane OS wurde nicht erreicht. Das PSA-Ansprechen (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangswert) betrug 22,4 % (95 %-KI: 17,0; 28,6).

Für die 69 Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten, betrug das mediane rPFS 7,9 Monate (95 %-KI: 5,5; 10,8). Das PSA-Ansprechen betrug 23,2 % (95 %-KI: 13,9; 34,9).

Für die 145 Patienten, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten, betrug das mediane rPFS 8,1 Monate (95 %-KI: 5,7; 8,3). Das PSA-Ansprechen betrug 22,1 % (95 %-KI: 15,6; 29,7).

Obwohl es bei einigen Patienten ein bezogenes Ansprechen auf die Behandlung mit Enzalutamid nach Abirateron gab, ist der Grund für diesen Befund derzeit unbekannt. Das Studiendesign konnte weder die Patienten identifizieren, die wahrscheinlich profitieren, noch die Reihenfolge, in der Enzalutamid und Abirateron optimal nacheinander eingesetzt werden sollten.

Ältere Patienten

Von den 5.110 Patienten in den kontrollierten klinischen Studien, die Enzalutamid erhielten, waren 3.988 Patienten (78 %) 65 Jahre alt oder älter und 1.703 Patienten (33 %) waren 75 Jahre alt oder älter. Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen diesen älteren Patienten und jüngeren Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Xtandi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Prostatakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enzalutamid ist schlecht wasserlöslich. Die Wasserlöslichkeit von Enzalutamid wurde durch Caprylocaproyl-Macrogolglyceride als Emulgator/Tensid erhöht. In präklinischen Studien war die Resorption von Enzalutamid erhöht, wenn es in Caprylocaproyl-Macrogolglyceriden gelöst wurde.

Die Pharmakokinetik von Enzalutamid wurde bei Patienten mit Prostatakarzinom und bei gesunden männlichen Probanden untersucht. Die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Enzalutamid bei Patienten beträgt nach einer oralen Einzelgabe 5,8 Tage (2,8–10,2 Tage), und der *Steady State* wird nach ungefähr einem Monat erreicht. Bei täglicher oraler Einnahme akkumuliert Enzalutamid auf ca. das 8,3-Fache im Vergleich zu einer Einzeldosis. Die Tagesschwankungen der Plasmakonzentration sind gering (*Peak-to-Trough-Quotient* 1,25). Die Ausschcheidung von Enzalutamid erfolgt primär über den Metabolismus in der Leber, bei der ein aktiver Metabolit gebildet wird, der genauso wirksam wie Enzalutamid ist und im Blut etwa die gleiche Plasmakonzentration aufweist wie Enzalutamid.

Resorption

Die Resorption von Enzalutamid Filmtabletten wurde bei gesunden männlichen Pro-

banden nach oraler Gabe einer 160 mg-Einzeldosis von Xtandi Filmtabletten untersucht. Zur Vorhersage des pharmakokinetischen Profils im *Steady State* wurden pharmakokinetisches Modelling und Simulation verwendet. Auf Grundlage dieser Vorhersagen sowie anderer unterstützender Daten beträgt die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Enzalutamid (C_{max}) 2 Stunden (Bereich 0,5 bis 6 Stunden) und die pharmakokinetischen Profile von Enzalutamid und seinen Metaboliten im *Steady State* sind bei der Filmtabletten- und Weichkapselformulierung von Xtandi vergleichbar. Nach oraler Gabe der Weichkapselformulierung (Xtandi 160 mg täglich) an Patienten mit metastasiertem CRPC beträgt der mittlere C_{max} -Wert für Enzalutamid plus seinen aktiven Metaboliten im *Steady State* 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23 % Variationskoeffizient [CV]) bzw. 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30 % CV).

Basierend auf einer Massenbilanzstudie am Menschen wird die Resorption von Enzalutamid auf mindestens 84,2 % geschätzt. Enzalutamid ist kein Substrat der Effluxtransporter P-gp oder BCRP.

Nahrung hat keinen klinisch signifikanten Effekt auf das Ausmaß der Resorption. In klinischen Studien wurde Xtandi ohne Berücksichtigung der Nahrungseinnahme gegeben.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) von Enzalutamid bei Patienten nach einer oralen Einzelgabe beträgt 110 l (29 % CV). Das Verteilungsvolumen von Enzalutamid ist größer als das Volumen des Gesamtkörperwassers, sodass von einer ausgeprägten extravasalen Verteilung auszugehen ist. Aus Studien an Nagern geht hervor, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit die Blut-Hirn-Schranke passieren können.

Die Plasmaproteinbindung von Enzalutamid beträgt 97 % bis 98 %, wobei vor allem die Bindung an Albumin eine Rolle spielt. Der aktive Metabolit ist zu 95 % an Plasmaproteine gebunden. Es fand *in vitro* keine gegenseitige Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung zwischen Enzalutamid und anderen stark proteingebundenen Arzneimitteln (Warfarin, Ibuprofen und Salicylsäure) statt.

Biotransformation

Enzalutamid wird in großem Ausmaß metabolisiert. Die beiden Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind N-Demethyl-Enzalutamid (aktiv) und ein Carboxylsäure-Derivat (inaktiv). Enzalutamid wird vor allem über CYP2C8 verstoffwechselt und in geringerem Maße über CYP3A4/5 (siehe Abschnitt 4.5), die beide bei der Bildung des aktiven Metaboliten eine Rolle spielen. *In vitro* wird N-Demethyl-Enzalutamid durch Carboxylesterase 1, die auch eine untergeordnete Rolle in der Metabolisierung von Enzalutamid zum Carboxylsäure-Metaboliten spielt, zum Carboxylsäure-Metaboliten verstoffwechselt. N-Demethyl-Enzalutamid wurde *in vitro* nicht durch CYP metabolisiert.

Im klinischen Gebrauch ist Enzalutamid ein starker Induktor von CYP3A4, ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 und

hat keine klinisch relevante Wirkung auf CYP2C8 (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) von Enzalutamid reicht bei Patienten von 0,520 bis 0,564 l/h.

Nach oraler Gabe von ^{14}C -Enzalutamid wurden 77 Tage nach Einnahme der Dosis 84,6 % der Radioaktivität gemessen: 71,0 % der radioaktiven Dosis im Urin (hauptsächlich als inaktiver Metabolit mit Spuren von Enzalutamid und dem aktiven Metaboliten) und 13,6 % in den Fäzes (0,39 % der Dosis als unverändertes Enzalutamid).

In-vitro-Daten zeigen, dass Enzalutamid kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder OCT1 und N-Demethyl-Enzalutamid kein Substrat von P-gp oder BCRP ist.

In-vitro-Daten zeigen, dass Enzalutamid und seine Hauptmetaboliten in klinisch relevanten Konzentrationen keine hemmende Wirkung auf die folgenden Transporter zeigen: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 oder OAT1.

Linearität

Es wurden keine größeren Abweichungen von der Dosislinearität im Dosisbereich von 40 bis 160 mg beobachtet. Der C_{min} -Wert von Enzalutamid und seinem aktiven Metaboliten im *Steady State* blieb bei jenen Patienten konstant, bei denen länger als ein Jahr eine chronische Therapie durchgeführt wurde. Dies zeigt, dass eine lineare Pharmakokinetik vorliegt, sobald der *Steady State* erreicht ist.

Nierenfunktionsstörung

Bisher wurde noch keine formale Studie mit Enzalutamid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung abgeschlossen. Patienten mit einem Serumkreatinin $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse muss bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) $\geq 30 \text{ ml/min}$ (berechnet nach der *Cockcroft-Gault*-Formel) keine Dosisanpassung vorgenommen werden. Enzalutamid wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) oder terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht, weshalb diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden sollten. Es ist unwahrscheinlich, dass Enzalutamid durch intermittierende Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse vollständig eliminiert wird.

Leberfunktionsstörung

Eine Leberfunktionsstörung hatte keine ausgeprägte Auswirkung auf die Gesamtexposition gegenüber Enzalutamid oder seinem aktiven Metaboliten. Die Halbwertszeit von Enzalutamid war jedoch bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe doppelt so lang (10,4 Tage versus 4,7 Tage), möglicherweise bedingt durch eine Zunahme der Verteilung ins Gewebe.

Die Pharmakokinetik von Enzalutamid wurde bei Probanden, die bei Studienbeginn eine leichte (N = 6), mäßige (N = 8) oder schwere (N = 8) Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse A, B bzw. C) aufwiesen, sowie bei 22 Kontrollprobanden mit norma-

ler Leberfunktion untersucht. Im Vergleich zu gesunden Probanden stiegen nach oraler Einmalgabe von 160 mg Enzalutamid die AUC und die C_{max} von Enzalutamid bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 5 % bzw. 24 % an, während bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung die AUC um 29 % anstieg und die C_{max} um 11 % abnahm bzw. bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung die AUC von Enzalutamid um 5 % anstieg und die C_{max} von Enzalutamid um 41 % abnahm. Im Vergleich zu gesunden Probanden stiegen für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktivem Metaboliten die AUC und die C_{max} bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 14 % bzw. 19 % an, während bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung die AUC um 14 % anstieg und die C_{max} um 17 % abnahm bzw. bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die AUC um 34 % anstieg und die C_{max} um 27 % abnahm.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Mehrheit der Patienten in den kontrollierten klinischen Studien (> 75 %) waren Kaukasier. Ausgehend von den pharmakokinetischen Daten aus Studien mit japanischen und chinesischen Patienten mit Prostatakarzinom gibt es keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition zwischen den Populationen. Es stehen keine ausreichenden Daten zur Bewertung potenzieller Unterschiede in der Pharmakokinetik von Enzalutamid in anderen ethnischen Gruppen zur Verfügung.

Ältere Patienten

In der populationspharmakokinetischen Analyse mit älteren Personen wurde kein klinisch relevanter Effekt des Alters auf die Pharmakokinetik von Enzalutamid festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Behandlung von trächtigen Mäusen mit Enzalutamid führte zu einer erhöhten Inzidenz von embryofetalem Tod und äußeren und skelettalen Veränderungen. Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Enzalutamid durchgeführt. In Studien an Ratten (4 und 26 Wochen) und Hunden (4, 13 und 39 Wochen) wurden Atrophie, Aspermie/Hypospermie und Hypertrophie/Hyperplasie im Reproduktionssystem festgestellt, was in Einklang mit der pharmakologischen Aktivität von Enzalutamid steht. In Studien an Mäusen (4 Wochen), Ratten (4 und 26 Wochen) und Hunden (4, 13 und 39 Wochen) wurde folgende Veränderung in den Reproduktionsorganen beobachtet, die mit der Gabe von Enzalutamid assoziiert war: Abnahme des Organengewichts mit Atrophie der Prostata und Nebenhoden. Bei Mäusen (4 Wochen) und Hunden (39 Wochen) wurde eine Hypertrophie und/oder Hyperplasie der Leydig-Zellen beobachtet. Zusätzlich kam es zu Veränderungen im Reproduktionsgewebe, einschließlich Hypertrophie/Hyperplasie der Hypophyse und Atrophie der Samenbläschen bei Ratten. Bei Hunden wurden eine testikuläre Hypospermie und eine Degeneration der Hodenkanälchen beobachtet. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden bei den Ratten in der Brustdrüse festgestellt (Atrophie bei den männlichen Tieren, lobuläre Hyperplasie

bei den weiblichen Tieren). Veränderungen in den Reproduktionsorganen wurden bei beiden Tierspezies festgestellt, was in Einklang mit der pharmakologischen Aktivität von Enzalutamid steht. Diese Veränderungen hatten sich nach einer 8-wöchigen Erholungsphase ganz oder teilweise zurückgebildet. In anderen Organen, wie z. B. der Leber, wurden hingegen bei beiden Tierspezies weder im Hinblick auf die klinisch-pathologischen noch die histopathologischen Befunde bedeutsame Veränderungen festgestellt.

Studien an trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Enzalutamid und/oder seine Metaboliten auf Föten übertragen werden. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem ^{14}C -Enzalutamid in einer Dosis von 30 mg/kg (~ 1,9-mal der maximalen humantherapeutischen Dosis) an Ratten an Tag 14 der Trächtigkeit wurde die maximale Radioaktivität im Fötus 4 Stunden nach der Verabreichung erreicht und war niedriger als im mütterlichen Plasma mit einem Gewebe-/Plasma-Verhältnis von 0,27. Die Radioaktivität im Fötus sank 72 Stunden nach der Verabreichung auf das 0,08-Fache der maximalen Konzentration.

Studien an laktierenden Ratten haben gezeigt, dass Enzalutamid und/oder seine Metaboliten in Rattenmilch ausgeschieden werden. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem ^{14}C -Enzalutamid an laktierende Ratten in einer Dosis von 30 mg/kg (~ 1,9-mal der für Menschen angegebenen maximalen Dosis) wurde die maximale Radioaktivität in der Milch 4 Stunden nach der Verabreichung erreicht und war bis zu 3,54-fach höher als im mütterlichen Plasma. Untersuchungsergebnisse haben auch gezeigt, dass Enzalutamid und/oder seine Metaboliten über die Milch auf Säuglingsrattengewebe übertragen und anschließend eliminiert werden.

Enzalutamid wurde in einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur Genotoxizität als genotoxisch negativ getestet. In einer 6-monatigen Studie an transgenen rasH2-Mäusen zeigte Enzalutamid kein kanzerogenes Potenzial (Fehlen von neoplastischen Befunden) in Dosen bis zu 20 mg/kg pro Tag ($AUC_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), die zu einer Plasmaexposition führten, die der klinischen Exposition ($AUC_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) bei mCRPC-Patienten, die täglich 160 mg erhalten, ähnlich war.

Die tägliche Verabreichung von Enzalutamid für einen Zeitraum von zwei Jahren an Ratten führte zu einer erhöhten Inzidenz neoplastischer Befunde. Dazu gehörten benigne Thymome, Fibroadenome in den Brustdrüsen, benigne Leydig-Zell-Tumore in den Hoden und Urothelpapillome und Harnblasenkarzinome bei männlichen Ratten; benigne Granulosazelltumore in den Ovarien bei weiblichen Ratten und Adenome in der Pars distalis der Hypophyse bei Ratten beiderlei Geschlechts. Eine Relevanz der Thymome, Hypophysenadenome und Fibroadenome der Brust sowie Urothelpapillome und Karzinome der Harnblase für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden.

Enzalutamid war *in vitro* nicht phototoxisch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromelloseacetatsuccinat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose
Talkum
Macrogol (8000)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

40 mg Filmtabletten

Walletkartonage (Wallet), die eine PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterepackung mit 28 Filmtabletten enthält. Jeder Umkarton enthält 112 Filmtabletten (4 Wallets).

80 mg Filmtabletten

Walletkartonage (Wallet), die eine PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterepackung mit 14 Filmtabletten enthält. Jeder Umkarton enthält 56 Filmtabletten (4 Wallets).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Xtandi darf nicht von Personen außer den Patienten oder ihren Pflegekräften gehandhabt werden. Aufgrund seines Wirkmechanismus und der bei Mäusen beobachteten embryofetalen Toxizität kann Xtandi einem sich entwickelnden Fetus schaden. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können, sollten zerbrochene oder beschädigte Xtandi-Tabletten nicht ohne Schutz, z. B. durch Handschuhe, handhaben. Siehe Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit. Die Filmtabletten dürfen nicht zerkaut, zerbrochen oder zerkleinert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma Europe B. V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/846/002 (Filmtabletten 40 mg)
EU/1/13/846/003 (Filmtabletten 80 mg)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

21. Juni 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Februar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

Astellas Pharma GmbH
Ridlerstraße 57
80339 München
Tel.: +49(0)89 454401
Fax.: +49(0)89 45441329
E-Mail: info.de@astellas.com

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

