

Elacestrant

Autorin: Christine Deutschmann

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Zu den häufigsten (≥ 10 %) beobachteten Nebenwirkungen** von Elacestrant (Orserdu®) gehören Nausea, erhöhte Triglyzeride, erhöhtes Cholesterin, Emesis, Fatigue, Dyspepsie, Diarrhö, erniedrigtes Kalzium, Rückenschmerzen, erhöhtes Kreatinin, Arthralgie, erniedrigtes Natrium, Obstipation, Cephalaea, Hitzewallungen, Abdominalschmerz, Anämie, erniedrigtes Kalium und erhöhte Alanin-Aminotransferase.

EINLEITUNG

Indikation

Elacestrant ist als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und von Männern mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit nachgewiesener ESR1-Mutation* und Krankheitsprogress nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK-4/6-Inhibitors, zugelassen.

* Die ESR1-Mutation ist anhand einer Plasmaprobe mithilfe eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck zu untersuchen. Ist kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar, kann ein alternativer validierter Test herangezogen werden. Wird keine ESR1-Mutation detektiert (ESR1 Wildtyp), empfiehlt es sich, bei jedem weiteren Krankheitsprogress die Testung zu wiederholen, um eine eventuell neu aufgetretene ESR1-Mutation zu detektieren und eine Therapie mit Elacestrant in einer späteren Therapielinie zu ermöglichen.

Wirkmechanismus

Elacestrant ist ein selektiver Östrogenrezeptor-alpha(ER α)-Antagonist, der dessen Abbau bewirkt.

Rezeptverschreibung

	Elacestrant
Handelsname	Orserdu® 345 mg Filmtabletten Orserdu® 86 mg Filmtabletten
Packungsgröße (Stückzahl)	28 Stück

Standarddosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 345 mg 1-mal täglich. Die Tablette soll im Ganzen geschluckt werden. Die Einnahme sollte zusammen mit einer leichten Mahlzeit zur täglich gleichen Tageszeit erfolgen.

Wird die Einnahme einer Dosis versäumt, kann diese innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, sollte die Dosis an diesem Tag

ausgelassen werden und die Therapie am Folgetag zur üblichen Zeit fortgesetzt werden. Falls es nach der Einnahme von Elacestrant zu Erbrechen kommt, soll an diesem Tag keine weitere Tablette eingenommen werden, sondern die Therapie am Folgetag zur üblichen Zeit fortgesetzt werden.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

Zu den häufigsten ($\geq 10\%$) beobachteten Nebenwirkungen von Elacestrant gehören Nausea, erhöhte Triglyzeride, erhöhtes Cholesterin, Emesis, Fatigue, Dyspepsie, Diarrhö, erniedrigtes Kalzium, Rückenschmerzen, erhöhtes Kreatinin, Arthralgie, erniedrigtes Natrium, Obstipation, Cephalaea, Hitzewallungen, Abdominalschmerz, Anämie, erniedrigtes Kalium und erhöhte Alanin-Aminotransferase.

Die häufigsten Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (bei $\geq 2\%$ der Patientinnen) von Elacestrant waren Nausea (bei 2,7%), erhöhte AST (bei 2,7%), erhöhte ALT (bei 2,3%), Anämie (bei 2%), Rückenschmerzen (bei 2%) und Knochenschmerzen (bei 2%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen auftraten, waren Nausea, Dyspnoe und Thromboembolie (venös).

Therapieabbrüche und Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität:

Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen zum Abbruch der Behandlung führten, waren Nausea und reduzierter Appetit.

Zu Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen zu einer Dosisreduktion führten, gehörte Nausea.

Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen eine Unterbrechung der Behandlung bedingten, waren Nausea, abdomineller Schmerz, erhöhte Alanin-Aminotransferase, Emesis, Exanthem, Knochenschmerzen, verminderter Appetit, erhöhte Aspartat-Aminotransferase und Diarrhö.

2. Monitoring

Elacestrant kann eine Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie bedingen. Es sollten die Lipidwerte im Blut vor Therapiestart und regelmäßig unter der Therapie kontrolliert werden.

3. Dosisanpassungen

Dosisanpassungen bei besonderen Patientengruppen:

- **Leberfunktionsstörung:** Bei Patientinnen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) muss die Elacestrant-Dosis auf 258 mg reduziert werden. Für Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kann aufgrund fehlender Studiendaten keine Dosisempfehlung gegeben werden.
- **Nierenfunktionsstörung:** Für Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann aufgrund fehlender Studiendaten keine Dosisempfehlung gegeben werden.
- **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Therapie mit Elacestrant und für eine Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden müssen, da in präklinischen Studien Reproduktionstoxizität gezeigt werden konnte.
Frauen dürfen während der Behandlung mit Elacestrant und für eine Woche nach der letzten Dosis aufgrund von potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen beim Kind nicht stillen.

Aufgrund seines Wirkmechanismus und aus Erfahrung aus präklinischen Studien könnte Elacestrant die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen: Eine Dosisreduktion bei Auftreten von Nebenwirkungen auf 258 mg 1-mal täglich (entspricht 3 86-mg-Tabletten) ist möglich. Ist eine weitere Dosisreduktion erforderlich, muss Elacestrant abgesetzt werden.

Schweregrad	Dosisanpassung
Grad 2	Eine Therapieunterbrechung bis zum Rückgang der Nebenwirkung zu Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert sollte in Erwägung gezogen werden. Anschließend kann die Therapie mit der Ausgangsdosis fortgesetzt werden.
Grad 3	Eine Therapieunterbrechung bis zum Rückgang der Nebenwirkung zu Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert ist durchzuführen. Bei Wiederbeginn der Therapie sollte die Dosis auf 258 mg reduziert werden. Bei Wiederauftreten einer Toxizität von Grad 3 ist die Therapie bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert zu unterbrechen. Die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 258 mg kann wieder aufgenommen werden, wenn der Patient nach Ermessen der behandelnden Ärzt:innen von der Behandlung profitiert. Bei erneutem Auftreten einer Nebenwirkung \geq Grad 3 muss Elacestrant dauerhaft abgesetzt werden.
Grad 4	Eine Therapieunterbrechung bis zum Rückgang der Nebenwirkung zu Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert ist durchzuführen. Bei Wiederbeginn der Therapie sollte die Dosis auf 258 mg reduziert werden. Tritt eine erneute Nebenwirkung von Grad 4 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung auf, ist Elacestrant dauerhaft abzusetzen.

4. Interaktionen

- **CYP3A4-Inhibitoren:** Eine simultane Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden und eine Therapiealternative sollte angedacht werden.
Wenn ein starker CYP3A4-Hemmer angewandt werden muss, ist die Dosis von Elacestrant auf 86 mg 1-mal täglich zu reduzieren. Die Verträglichkeit sollte sorgfältig überwacht werden.
Wenn ein moderater CYP3A4-Inhibitor angewandt werden muss, ist die Dosis von Elacestrant auf 172 mg 1-mal täglich zu reduzieren. Eine weitere Dosisreduktion auf 86 mg 1-mal täglich bei unzureichender Verträglichkeit sollte in Betracht gezogen werden.
- **CYP3A4-Induktoren:** Eine simultane Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden und eine Therapiealternative sollte angedacht werden.
Muss ein starker oder moderater CYP3A4-Induktor für kurze Zeit (≤ 3 Tage) oder intermittierend (d. h. Behandlungszeiträume ≤ 3 Tage, mit einem Abstand von mindestens 2 Wochen oder 1 Woche + 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Induktors, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) angewandt werden, kann die Therapie mit Elacestrant ohne Dosissteigerung fortgesetzt werden.
- **OATP2B1-Inhibitoren:** Die gleichzeitige Gabe von OATP2B1-Hemmern und Elacestrant kann eventuell die Exposition gegenüber Elacestrant und das Nebenwirkungsrisiko erhöhen. Die Verträglichkeit sollte sorgfältig überwacht werden.
- **P-Glykoprotein(P-gp)-Substrate:** Die gleichzeitige Gabe von Elacestrant mit anderen P-gp-Substraten kann deren Konzentrationen erhöhen und Nebenwirkungen verstärken. Die Dosis der gleichzeitig angewandten P-gp-Substrate ist entsprechend der jeweiligen Fachinformation anzupassen.
- **Breast-Cancer-Resistance-Protein(BCRP)-Substrate:** Die gleichzeitige Gabe von Elacestrant

mit BCRP-Substraten kann deren Konzentrationen erhöhen und Nebenwirkungen verstärken. Die Dosis der gleichzeitig angewandten BCRP-Substrate ist entsprechend der jeweiligen Fachinformation anzupassen.

Literatur:

- Bidard F.C. et al.: Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40 (28): 3246–3256. doi: 10.1200/JCO.22.00338. Epub 2022 May 18. Erratum in: *J Clin Oncol* 2023; 41 (23): 3962. PMID: 35584336; PMCID: PMC9553388
- Burstein H.J. et al.: Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels. Testing for ESR1 Mutations to Guide Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2023; 41 (18): 3423–3425. doi: 10.1200/JCO.23.00638. Epub 2023 May 17. PMID: 37196213
- www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/orserdu-epar-product-information_de.pdf, Zugriff am 25. 2. 2024
- www.orserdu.com/taking-orserdu, Zugriff am 25. 2. 2024