

### CRPC

#### ***Therapie mit Abirateronacetat bringt Überlebensvorteil für Männer mit metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom (CRPC)***

Neuss, 7. September 2011 – Die Europäische Kommission hat in einem beschleunigten Revisionsverfahren die Zulassung von Zytiga® (Abirateronacetat) von Janssen-Cilag, dem ersten und einzigen steroidal Androgen-Biosynthese-Inhibitor, erteilt. Zytiga® ist indiziert in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient verläuft<sup>1</sup>.

#### **Studie COU-AA-301**

Die Zulassung basiert auf den Daten der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Pivot-Studie COU-AA-301, deren wichtigste Ergebnisse im Mai 2011 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurden<sup>2</sup>.

In ihr zeigte sich bei insgesamt 1.195 Patienten (Zytiga®-Arm n=797, Placebo-Arm n=398) mit metastasiertem CRPC nach Versagen von ein bis zwei Chemotherapie-Regimen eine signifikante Überlegenheit der Kombination Zytiga® und Prednison/Prednisolon gegenüber Placebo und Prednison/Prednisolon beim primären Endpunkt: Bereits bei der ersten, vorab geplanten Interimsanalyse betrug das mediane Gesamtüberleben 14,8 vs. 10,9 Monate (Hazard Ratio (HR) = 0,65, p<0,001). Mit anderen Worten: Zytiga® senkte das Sterberisiko um 35 %.

Der Überlebensvorteil bestätigte sich in allen Patienten-Subgruppen, inklusive Patienten mit 2 vorherigen Chemotherapie-Regimen oder mit schlechterem ECOG-Status von 2, mit Schmerzen bzw. mit radiologischer Progression zu Studienbeginn. Bei einer erst kürzlich auf dem ASCO 2011 Annual Meeting vorgestellten zweiten Analyse verbesserte sich die Überlegenheit von Zytiga® und Prednison/Prednisolon gegenüber Placebo und Prednison/Prednisolon beim medianen Gesamtüberleben von 3,9 auf 4,6 Monate (15,8 vs. 11,2 Monate, HR=0,74, p<0,0001)<sup>3</sup>.

Auch bei den sekundären Endpunkten war die Kombination Zytiga® und Prednison/Prednisolon gegenüber Placebo und Prednison/Prednisolon signifikant überlegen<sup>2</sup>: Die Zeit bis zur Progression des prostata-spezifischen Antigens (PSA) lag bei 10,2 vs. 6,6 Monaten (HR=0,58, p<0,001) und das radiologisch bewertete progressionsfreie Überleben bei 5,6 vs. 3,6 Monaten (HR=0,67, p<0,001). Ein PSA-Ansprechen, definiert als mindestens 50%iger Abfall des PSA-Werts im Vergleich zu Studienbeginn, erzielten 29,1 % vs. 5,5 % (p<0,001) der Patienten. Zudem stellte sich bei einem signifikant höheren Anteil der Patienten eine Palliation bzw. Linderung des Tumorschmerzes ein (44,4 % vs. 27,0 %, p=0,0002).

Wie eine weitere Auswertung vom ASCO 2011 Annual Meeting zeigte, konnten Zytiga® und Prednison/Prednisolon darüber hinaus im Vergleich zu Placebo und Prednison/Prednisolon die Zeit bis zum Auftreten von skelettalen Ereignissen signifikant hinauszögern (median 301 vs. 150 Tage, p=0,0006)<sup>4</sup>.

Unter Zytiga® und Prednison/Prednisolon traten häufiger Mineralkortikoid-bedingte unerwünschte Ereignisse auf als unter Placebo und Prednison/Prednisolon. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Flüssigkeitsretention (31 vs. 22 %) und Hypokaliämie (17 vs. 8 %)<sup>2</sup>.

Diese auf dem Wirkmechanismus beruhenden unerwünschten Ereignisse waren kontrollierbar und unterschieden sich von den unerwünschten Ereignissen, die üblicherweise mit einer zytotoxischen Chemotherapie in Verbindung gebracht werden.

#### **Stellenwert von Zytiga®**

Die Zulassung von Zytiga® stellt einen deutlichen Fortschritt für Männer mit metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom dar, da deren Prognose häufig auch bei zunächst gutem Ansprechen der konventionellen Anti-Hormontherapie durch die Entwicklung einer Kastrationsresistenz verschlechtert wird. Denn in diesem Stadium sind die bisher verfügbaren Anti-Androgene und LHRH-Analoga nicht mehr ausreichend wirksam, obwohl die Androgen-Spiegel unter der Kastrationsgrenze liegen.

#### **Kastrationsresistentes Prostatakarzinom**

Für das Prostatakarzinom, das auf die konventionelle Anti-Hormontherapie nicht mehr anspricht, gab es in der Vergangenheit verschiedene Bezeichnungen, u.a. hormonrefraktäres Prostatakarzinom (HRPC). Heute ist jedoch bekannt, dass die Tumorzellen in diesem Stadium nach wie vor empfindlich auf Androgene reagieren, obwohl deren Spiegel unter der Kastrationsgrenze liegen. Daher wurde der Begriff HRPC inzwischen durch kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) ersetzt.

Der Kastrationsresistenz liegen vermutlich mehrere Mechanismen zu Grunde<sup>5</sup>. Zu ihnen gehören beispielsweise die Amplifikation und Überexpression des Androgenrezeptors, die eine Hypersensitivität zur Folge haben können. Des Weiteren sind Mutationen in der Lage, die Funktionalität des Androgenrezeptors zu verändern und so zum Beispiel die Wirksamkeit der Anti-Androgene zu beeinträchtigen. Außerdem unterdrückt die Androgendeprivation, etwa mittels Orchiektomie oder Behandlung mit LHRH-Analoga, nur die Androgenproduktion durch die Hoden, doch bis zu 10 % der Androgenproduktion findet in der Nebenniere statt und bleibt erhalten. Darüber hinaus erlangen die Tumorzellen beim CRPC oft selbst die Fähigkeit, Androgene zu produzieren.

### **Wirkmechanismus von Zytiga®**

Zytiga® (Abirateronacetat) ist der erste und einzige steroidale Androgen-Biosynthese-Inhibitor. Sein aktiver Metabolit, Abirateron, unterdrückt die Androgenproduktion in Hoden, Nebenniere und Tumorgewebe, indem er selektiv CYP17 inhibiert<sup>1</sup>. Das Enzym wird in den Hoden, der Nebenniere und im Tumorgewebe produziert und katalysiert über die CYP17-17a -Hydroxylase und die CYP17-C17, 20-Lyase zwei nacheinander geschaltete, jedoch voneinander unabhängig regulierte Schritte bei der Androgenproduktion. Durch Gabe des acetylierten Prodrugs, Abirateronacetat, lässt sich die Bioverfügbarkeit erhöhen. Im Körper findet eine schnelle Metabolisierung zu Abirateron statt. Zytiga® wird in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon verabreicht, um aus dem Wirkmechanismus resultierende potentielle mineral-kortikoide Nebenwirkungen zu reduzieren.

### **US-Zulassung von Zytiga®**

Im April 2011 wurde Abirateronacetat von der zuständigen Food and Drug Administration (FDA) in den USA für die Anwendung in Kombination mit Prednison bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakrebs, die sich zuvor einer Chemotherapie mit Docetaxel unterzogen hatten, zugelassen.

### **Referenzen:**

- <sup>1</sup> Aktuelle Fachinformation Zytiga®,
- <sup>2</sup> de Bono JS, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005,
- <sup>3</sup> Scher HI, et al. Evaluation of circulating tumor cell (CTC) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized double-blind, placebo-controlled phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel. J Clin Oncol 2011; 29 (suppl): Abstract LBA4517 (oral presentation),
- <sup>4</sup> Logothetis C, et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): Results from the COU-AA-301 phase III study. J Clin Oncol 2011; 29 (suppl): Abstract 4520 (oral presentation),
- <sup>5</sup> Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2011: [www.uroweb.org/gls/pdf/08\\_Prostate\\_Cancer\\_July\\_6th.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer_July_6th.pdf), Zugriff am 26.08.2011

### **Quelle:**

Janssen-Cilag GmbH – Neuss, 7. September 2011.

+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++