

05. März 2013

---

## Abirateron jetzt auch für chemo-naives metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom zugelassen

**Der Androgenbiosynthese-Inhibitor Abirateron (Zytiga®) hat vor kurzen die EU-Zulassung für die Therapie des kastrationsresistenten, chemo-naiven metastasierten Prostatakarzinoms nach Versagen einer Androgenentzugstherapie erhalten, sofern die Patienten keine oder nur milde Symptome aufweisen und eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist. Bislang beschränkte sich die Zulassung auf die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) nach Versagen einer Chemotherapie. Durch den neuen Zulassungsstatus erweitern sich die Behandlungsmöglichkeiten des Prostatakarzinoms, gleichzeitig ergeben sich viele neue Fragen zum Potenzial dieses Präparats und den zukünftigen Stellenwert.**

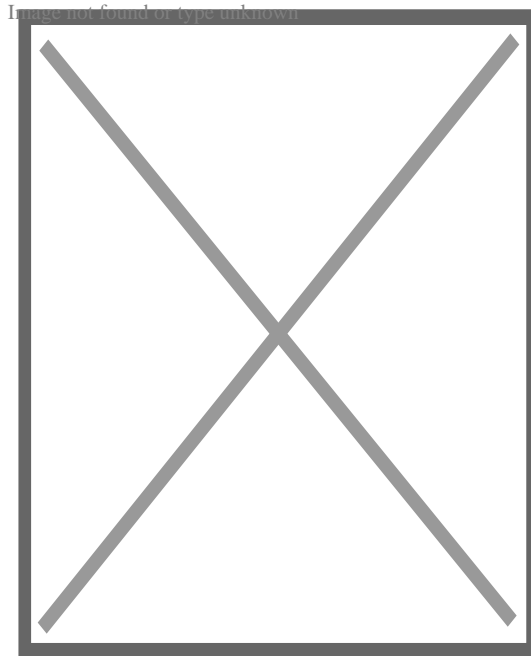
Der Hormonentzug als Dauerbehandlung gehört zum Standard in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms (mCRPC). Auf eine primäre Hormonmanipulation mit LHRH-Analoga und LHRH-Antagonisten, die die Androgenproduktion im Hoden unterdrücken, sprechen die Patienten im Median 1-2 Jahre an. Dann haben sich die Tumorzellen der neuen Situation angepasst, indem sie ihre Rezeptordichte erhöhen und resistent gegen die LHRH-Analoga bzw. -Antagonisten werden, erklärte PD Dr. Margitta Retz von der Urologischen Klinik und Poliklinik der TU München. Mit einer sog. sekundären Hormonmanipulation unter Einsatz der Androgenrezeptorblocker Bicalutamid oder Flutamid, die zusätzlich zu den Testosteronrezeptoren der Hoden auch die der Nebennieren blockieren, lässt sich noch einmal ein Ansprechen von ca. 6 Monaten erzielen, bis der Tumor wieder neue Escape-Mechanismen entwickelt hat. Bei etwa 30-40% der Patienten kann man durch den Androgenentzug noch einmal etwa 4 Monate gewinnen. Weitere, sog. tertiäre Hormonmanipulationen mit Östrogen oder Ketokonazol, das auf die Nebenniere wirkt, sind von nicht gesicherter Evidenz, so Retz.

Die große Gruppe von Patienten mit mCRPC, die zu diesem Zeitpunkt noch keine Symptome aufweisen, ist ein Problem im klinischen Alltag, sagte Retz, da diese Patienten oft noch keine Chemotherapie akzeptieren. Mit der Zulassung von Abirateron beim chemo-naiven mCRPC hat man für diese Patientenpopulation nun eine neue wirksame Therapieoption, mit der sich die Chemotherapie weiter hinauszögern lässt. Dieser sog. CYP-17-Inhibitor blockiert die Testosteronproduktion in Hoden und Nebenniere und zusätzlich auch die Testosteronproduktion in den Prostatakarzinomzellen durch die Hemmung der beiden Schlüsselenzyme 17 $\alpha$ -Hydroxylase und C17-20-Lyase.

### **Beginn einer Chemotherapie kann verzögert werden**

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie COU-AA-302, in die 1.088 asymptomatische oder leicht symptomatische, chemo-naive Patienten mit progredientem mCRPC eingeschlossen wurden, betrug das radiologisch bewertete mediane progressionsfreie Überleben (rPFS) in der Abirateron/Prednison-Gruppe 16,5

Monate im Vergleich zu 8,3 Monaten in der Prednison/Placebo-Gruppe, berichtete Prof. Dr. Peter Hammerer, Braunschweig. Der Unterschied war signifikant mit einer HR von 0,53 (95% CI 0,45-0,62;  $p < 0,001$ ) (Abb. 1). Der Benefit im rPFS zeigte sich in allen vorab definierten Subgruppen und war z.B. unabhängig von Alter, baseline-PSA, LDH oder davon, ob die Patienten beim Einschluss in die Studie nur Knochenmetastasen aufwiesen oder nicht.



**Abb. 1: Signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) in der Phase-III-Studie COU-AA-302.**

Das mediane Gesamtüberleben war in der Abirateron/Prednison-Gruppe zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht und lag im Placebo/Prednison-Arm bei 27,2 Monaten (HR=0,75; 95% CI 0,61-0,93;  $p=0,01$ ). Ein Überlebensvorteil zeigte sich ebenfalls in allen vorab definierten Subgruppen.

Patienten in der Abirateron/Prednison-Gruppe mussten erst nach im Median 25,2 Monaten mit einer Chemotherapie beginnen, die Patienten aus der Placebo/Prednison-Gruppe bereits nach 16,8 Monaten ( $p < 0,001$ ). Durch die Verzögerung der Progression kam es auch zu einer verzögerten Schmerzentwicklung unter Abirateron. Eine Schmerzzunahme wurde unter der Abiraterontherapie nach 26,7 Monaten gemessen, in der Placebo/Prednison-Gruppe nach 18,4 Monaten. Dadurch konnte auch die Zeit bis zum Einsatz von Opiaten hinausgezögert werden.

„Abirateron ist eine palliative Therapieoption“, sagte Hammerer, „doch die Substanz kann in Einzelfällen das Überleben dramatisch verlängern, so dass es in der Therapie des asymptomatischen mCRPC zu einem Paradigmenwechsel kommen wird.“

**Launch-Presskonferenz: EU-weite Zulassung von Zytiga® für die Behandlung Chemotherapienaiver Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, München, 29.01.2013;  
Veranstalter: Janssen-Cilag**