

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Zytiga® (Abirateron)

– neu zugelassene Indikation –

Indikation

Zytiga® wird in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) nach Versagen einer Androgenentzugstherapie (ADT) eingesetzt, wenn die Patienten keine oder nur milde Symptome haben und eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Bewertung

Zytiga® (Abirateronacetat) wurde basierend auf einer noch nicht abgeschlossenen, placebokontrollierten Phase-III-Studie bei chemotherapienaiven Patienten für diese Indikation zugelassen. In der Studie wurden 1 x täglich 1000 mg (4 x 250 mg) Abirateronacetat per os und 5 mg Prednisolon alle 12 Stunden mit Placebo (1 x täglich 4 Tabletten) und 5 mg Prednisolon alle 12 Stunden verglichen. Die Medikation wurde bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten von schwerer Toxizität gegeben.

Primäre Endpunkte waren das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Es wurden 1088 Patienten in die Studie eingeschlossen (medianes Alter 70 (44–95) Jahre, mediane Zeit seit Erstdiagnose 5,3 (0–28) Jahre).

Abirateronacetat zeigte sich überlegen bei dem medianen rPFS mit 16,46 Monaten (95 % Konfidenzintervall [CI] 13,80–16,79) vs. 8,25 Monaten (95 % CI 8,05–9,43) für Placebo ($p < 0,0001$, Hazard Ratio [HR] 0,53; 95 % CI 0,451–0,623). Für das OS werden die endgültigen Daten erst 2014 vorliegen, die Daten der neuesten Zwischenanalyse zeigen aber einen Trend für ein verbessertes OS im Vergleich zu Placebo (Abirateronacetat im Median 35,29 Monate (95 % CI 31,24–35,29) vs. Placebo 30,13 Monate (95 % CI 27,30–34,10), $p = 0,0151$ (präformuliertes Signifikanzniveau war $< 0,001$), HR 0,792 (95 % CI 0,655–0,956). Basierend auf den Resultaten für Abirateronacetat wurde die Studie entblindet und ein Cross-Over aus dem Placebo in den Abirateron-Arm erlaubt; daher sind aussagefähige Daten für das OS hier sicher nicht mehr zu erwarten.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie kann – trotz unvollständiger Daten zum Gesamtüberleben – Abirateronacetat als Therapieoption für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Versagen der Androgenentzugstherapie und keinen, oder nur milden, Symptomen angesehen werden.

Pharmakologie und klinische Studien

Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon war bereits zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei Progression nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie zugelassen. Die Indikationserweiterung umfasst jetzt auch Männer, die bisher keine Chemotherapie erhalten haben und bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

Abirateronacetat wird in vivo zu Abirateron metabolisiert, welches über Hemmung des Schlüsselenzyms CYP17 (17 α -Hydroxylase/C17,20-Lyase) auch die extratestikuläre Androgenproduktion hemmt, im Gegensatz zu bisher verfügbaren Androgenentzugstherapien.

Diese Hemmung führt zu einer Mineralokortikoid-Überproduktion in den Nebennieren. Um die Mineralokortikoid-Toxizität zu mildern, muss Abirateronacetat stets zusammen mit Prednison oder Prednisolon verabreicht werden.

In der vorliegenden Phase-III-Studie zur neuen Indikation zeigte Abirateronacetat plus Prednison Überlegenheit gegenüber Placebo plus Prednison in Bezug auf

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

rPFS und es zeigte sich in der Zwischenanalyse ein Trend zu einem besseren OS (siehe oben).

Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zur Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie, die Zeit bis zur Verwendung von Opiaten für Tumorschmerzen, die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes (mind. um 1 Grad nach ECOG¹), die Zeit bis zur PSA-Progression, die PSA-Ansprechrates, die objektive Ansprechrates, patientengemeldete Ergebnisse, Biomarkerergebnisse und Sicherheitsparameter verwendet. Hierzu liegen Ergebnisse von Zwischenanalysen vor.

Abirateronacetat erwies sich bei der Zeit bis zur Anwendung zytotoxischer Chemotherapie mit 25,17 Monaten (95 % CI 23,26 bis „nicht schätzbar“) vs. 16,82 Monaten (14,55–19,38) Placebo als überlegen (HR 0,58; 95 % CI 0,487–0,691; $p < 0,0001$).

Obwohl die mediane Zeit bis zur Anwendung von Opiaten für Tumorschmerzen in der Abirateron-Gruppe nicht schätzbar war (Median nicht schätzbar; 95 % CI 28,25 bis „nicht schätzbar“) waren die Gesamtdaten von Abirateronacetat günstiger im Vergleich zu Placebo (Median 23,66 Monate; 95 % CI 20,24 bis „nicht schätzbar“) (HR 0,686; 95 % CI 0,566–0,833; $p < 0,0001$).

Bei der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands war Abirateronacetat überlegen mit 12,29 Monaten (95 % CI 11,33–14,29) vs. Placebo mit 10,87 Monaten (95 % CI 9,49–11,76) (HR 0,821; 95 % CI 0,714–0,888; $p < 0,0053$).

Auch bei der Zeit bis zur PSA-Progression war Abirateronacetat überlegen mit 11,07 Monaten (95 % CI 8,51–11,24) vs. Placebo mit 5,55 Monaten (95 % CI 5,39–5,59) (HR 0,488; 95 % CI 0,42–0,568; $p < 0,0001$).

Die PSA-Ansprechrates war mit 62 % besser in der Abirateron-Gruppe als mit 24 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).

Bei der objektiven Ansprechrates zeigten sich in der Abirateron-Gruppe in 11 % Vollremissionen und in 25 % Teilremissionen gegenüber Vollremissionen in 8 % und Teilremissionen in 12 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).

Bei den von Patienten gemeldeten Ergebnissen zeigte die Abirateron-Gruppe eine Zeit von 12,65 Monaten (95 % CI 11,07–14,0) bis zur Verschlechterung des Functional-Assessment-Cancer-Therapy-Prostate(FACT-P)-Score vs. 8,31 Monate (95 % CI 7,39–10,61) in der Placebo-Gruppe (HR 0,778; 95 % CI 0,659–0,918; $p = 0,0028$).

Daten zu den Biomarkerergebnissen lagen noch nicht vor.

Bezüglich der Sicherheit wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen Grad 3 oder 4 mit 48 % häufiger in der Abirateron-Gruppe als mit 42 % in der Placebo-Gruppe beobachtet.

Insgesamt war Abirateronacetat in einem der primären Endpunkte (rPFS), und in den meisten sekundären Endpunkten (außer den Sicherheitsparametern) Placebo überlegen; zudem besteht ein Trend zugunsten Abirateronacetat in der Zwischenanalyse des OS.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Hypokaliämie, Hypertonie, periphere Ödeme, Harnwegsinfektion.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, Dyspepsie, Hautausschlag, Hämaturie, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Frakturen, Hypertriglyceridämie.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Nebenniereninsuffizienz.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- **Nahrungsmittel:** Die Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die Resorption von Abirateronacetat erheblich. Es soll daher mindestens zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden und nach der Einnahme mindestens eine Stunde lang keine Nahrungsaufnahme erfolgen.
- **CYP2D6:** Abirateronacetat interagiert mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 metabolisiert werden. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sollte eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert

¹ Eastern Cooperative Oncology Group

werden, sind z. B. Dextromethorphan, Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecainid, Codein, Oxycodon und Tramadol (die drei letzten Wirkstoffe werden über CYP2D6 in ihre aktiven analgetisch wirksamen Metabolite umgewandelt).

- **CYP2C8:** Abirateronacetat ist ein Inhibitor des arzneimittelmetabolisierenden Leberenzym CYP2C8. Arzneimittel, die durch CYP2C8 metabolisiert werden, sind z. B. Paclitaxel und Repaglinid. Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Zytiga[®] mit Arzneimitteln vor, die Substrate von CYP2C8 sind.
- **CYP3A4:** Abirateronacetat ist ein Substrat von CYP3A4. Der Einfluss starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Nefazodon, Saquinavir, Telithromycin, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) oder CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) auf die Pharmakokinetik von Abirateronacetat wurde in vivo nicht untersucht. Starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sollen während der Behandlung nach Möglichkeit vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden.

Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Abirateronacetat oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwangere oder Frauen, die schwanger sein könnten.
- Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C).

Warnhinweise:

- **Hypertonie, Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz infolge eines Mineralokortikoid-Überschusses:** Die Sicherheit bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von < 50 % oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV wurde nicht nachgewiesen. Während der Behandlung sollen Blutdruck, Serum-Kalium, Flüssigkeitsretention (Gewichtszunahme, periphere Ödeme) und andere Anzeichen und Symptome für eine Herzinsuffizienz über 3 Monate alle 2 Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden.
- **Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung:** Serum-Transaminasespiegel sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten 3 Monaten der Behandlung alle 2 Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollen Serum-Transaminasen umgehend bestimmt werden. Wenn es zu einem Anstieg von ALT oder AST über das Fünffache der oberen Grenze des Normbereichs kommt, soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden.
- **Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen:** Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon abgesetzt wird. Wenn die Behandlung mit Zytiga[®] nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralokortikoiden überwacht werden. Bei Patienten unter Prednison oder Prednisolon, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.
- **Knochendichte:** Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenem kastrationsresistentem Prostatakarzinom kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von Zytiga[®] zusammen mit einem Glukokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.
- **Vorangegangene Therapie mit Ketoconazol:** Bei Patienten, die zuvor wegen eines Prostatakarzinoms mit Ketoconazol behandelt wurden, könnten geringere Responseraten auftreten.
- **Hyperglykämie:** Die Anwendung von Glukokortikoiden kann eine Hyperglykämie verstärken. Daher soll der Blutzuckerwert bei Patienten mit Diabetes häufig gemessen werden.
- **Anwendung zusammen mit Chemotherapie:** Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zytiga[®] bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie wurde nicht nachgewiesen.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

- **Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile:** Dieses Arzneimittel enthält Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält außerdem mehr als 1 mmol (oder 27,2 mg) Natrium pro Dosis von 4 Tabletten. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.
- **Potenzielle Risiken:** Bei Männern mit metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom, einschließlich derer unter Behandlung mit Zytiga[®], können Anämien und sexuelle Funktionsstörungen auftreten.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Zytiga [®] (Abirateron)	
Ältere Patienten	Es sind keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Zytiga [®] bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A): Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B): Anwendung nur nach individueller Nutzen/Risiko-Abschätzung und mit Vorsicht, da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind. Schwere Leberfunktionsstörung: Soll nicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren	Nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Empfängnisverhütung bei beiden Geschlechtern notwendig (Kondom + andere zuverlässige Verhütungsmethode), Reproduktionstoxizität im Tierversuch nachgewiesen.
Anwendung bei Stillenden	Nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Dosierung und Kosten

Zytiga [®] (Abirateron)			
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Tag [€] ²	Kosten für 6 Monate [€] ²
Tabletten	1000 mg ³ + Prednison/ Prednisolon 10 mg	150,27 + Prednison/ Prednisolon	27.424,40 + Prednison/ Prednisolon

Stand Lauertaxe: 15.04.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³bezogen auf Abirateronacetat.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Zytiga[®]](#) erschienen am 25.01.2013.