

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Zytiga® (Abirateron)

Indikation

Zytiga® ist zugelassen mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

Bewertung

Zur Erstlinienchemotherapie für Patienten mit hormonrefraktärem metastasierten Prostatakarzinom wird Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon eingesetzt. Das für die Zweitlinienchemotherapie in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zugelassene Abirateronacetat zeigt bei Patienten mit Krankheitsprogression ein um 3,9 Monate verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo mit Prednison. Ein Vorteil könnte neben der oralen Darreichungsform die im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika relativ gute Verträglichkeit sein.

Pharmakologie und klinische Studien

Abirateronacetat ist ein steroidaler Androgen-Biosynthese-Inhibitor. Sein aktiver Metabolit, Abirateron, unterdrückt die Androgenproduktion in Hoden, Nebenniere und Tumorgewebe, indem er selektiv CYP17 (17 α -Hydroxylase/C17,20-lyase) inhibiert.

In der zulassungsrelevanten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden insgesamt 1195 Patienten (2:1; Abirateron-Arm n = 797, Placebo-Arm n = 398) mit progredientem, metastasierten CRPC untersucht. Einschlusskriterien waren u. a. histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder kleinzellige Histologie, zumindest eine, aber nicht mehr als zwei Chemotherapieregime, davon eins Taxan-basiert (z. B. Docetaxel), Progression des Prostatakarzinoms mit Nachweis eines der nachfolgenden Kriterien: Progression des prostataspezifischen Antigens (PSA) gemäß PCWG2¹-Kriterien, radiologisch nachgewiesene Progression im Weichteilgewebe gemäß RECIST²-Kriterien oder in Knochenszintigraphien unabhängig vom PSA-Verlauf, fortgeführte Androgendeprivation mit einem Serum-Testosteron-Spiegel < 50 ng/dl sowie ein Allgemeinzustand gemäß ECOG³ \leq 2 (ECOG 0–1: Abirateron-Arm 89,7 %, Placebo-Arm 88,7 %). Die Patienten erhielten täglich entweder 1000 mg Abirateron + 10 mg Prednison oder Placebo + 10 mg Prednison bis zur Krankheitsprogression.

Das mediane **Gesamtüberleben (OS)**, **primärer Endpunkt**, lag bei der ersten Interimsanalyse im Abirateronacetat-Arm bei 14,8 Monaten (95 % Konfidenzintervall [CI] 14,1–15,4) vs. 10,9 Monaten (95 % CI 10,2–12,0) im Placebo-Arm (Hazard Ratio [HR] 0,646; 95 % CI 0,543–0,768; p < 0,0001). Bei einer zweiten Analyse zeigte Abirateronacetat ein medianes OS von 15,8 Monaten (95 % CI 14,8–17,0) vs. 11,2 Monaten (95 % CI 10,4–13,1) im Vergleich zu Placebo (HR 0,740; 95 % CI 0,638–0,859; p < 0,0001).

Sekundäre Endpunkte waren u. a. radiologisch bewertetes progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur PSA-Progression und PSA-Ansprechen. Das PFS lag im Abirateron-Arm bei 5,6 Monaten vs. 3,6 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,673; 95 % CI 0,585–0,776; p < 0,0001), die Zeit bis zur Progression des PSA resp. bei 10,2 Monaten vs. 6,6 Monaten (HR 0,580; 95 % CI 0,462–0,728; p < 0,0001). Ein PSA-Ansprechen (mindestens 50-prozentiger Abfall des PSA-

¹Prostate Cancer Working Group 2

²Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

³Eastern Cooperative Oncology Group

Wertes gemäß PSAWG⁴-Kriterien im Vergleich zu Studienbeginn), erzielten 29,1 % vs. 5,5 % der Patienten (Relatives Risiko [RR] 5,266; 95 % CI 3,459–8,018; $p < 0,0001$).

Unter Abirateronacetat traten häufiger Mineralkortikoid-bedingte unerwünschte Ereignisse auf als unter Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Flüssigkeitsretention (31 % vs. 22 %) und Hypokaliämie (17 % vs. 8 %). Harnwegsinfektionen traten in der Abirateron-Gruppe bei 12 % der Patienten auf, in der Placebo-Gruppe bei 7 %, Hypertonie resp. bei 10 % bzw. 8 % der Patienten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Hypertriglyceridämie, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie, erhöhte Alaninaminotransferase.

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

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Vorsicht ist geboten, wenn Abirateronacetat zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden (z. B. Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecanid, Codein, Oxycodon und Tramadol), soll eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Nefazodon, Saquinavir, Telithromycin, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) oder starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) sollen während der Behandlung nach Möglichkeit vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten.

Warnhinweise: Abirateronacetat kann aufgrund der erhöhten Mineralkortikoid-Spiegel infolge der CYP17-Inhibition Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen. Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen verringert werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch einen Blutdruckanstieg, Hypokaliämie (z. B. Patienten unter Herzglykosiden), oder Flüssigkeitsretention (z. B. Patienten mit Herzinsuffizienz), schwerer oder instabiler Angina pectoris, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie beeinträchtigt werden könnten, sowie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung. Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention sollten vor der Behandlung und danach mindestens monatlich kontrolliert werden.

Serum-Transaminasenspiegel sollten vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Treten klinische Symptome oder Anzeichen einer Hepatotoxizität auf, sollten Serum-Transaminasen, insbesondere ALT, umgehend bestimmt werden. Kommt es zu einem Anstieg von ALT über das Fünffache der oberen Grenze des Normbereichs, soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung kann erst nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte und mit einer reduzierten Dosierung durchgeführt werden. Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT 20-fach über der oberen Grenze des Normbereichs), muss die Behandlung abgebrochen und die Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenen CRPC kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von Abirateronacetat zusammen mit einem Glukokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

⁴Prostate-Specific Antigen (PSA) Working Group

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Zytiga® (Abirateron)	
Ältere Patienten	Die Rate der unerwünschten Ereignisse war in dieser Patientengruppe höher.
Kinder und Jugendliche	Keine Relevanz. Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht bei der Anwendung.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A): Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C): Keine Anwendung, da keine Empfehlung zur Dosisanpassung möglich.
Anwendung bei Schwangeren	Nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Kontraindiziert.
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	181,50 + Prednison/ Prednisolon	33.124,54 + Prednison/ Prednisolon

Stand Lauertaxe: 15.11.2011

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import (hier nur ein Präparat); 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®](#) vom 23.09.2011.