

02.06.2012 - 06:05 Uhr

## ZYTIGA® in Verbindung mit Prednison führt zu Verbesserungen in asymptomatischen oder gering symptomatischen chemotherapienaiven Patienten mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs

Belgium (ots/PRNewswire) -

Anmerkung: Die Daten in dieser Pressemitteilung entsprechen dem ASCO Abstract LBA 4518.

Die Ergebnisse der Phase 3 Studie weisen bei Patienten, die ZYTIGA in

Verbindung mit Prednison erhalten, ausschlaggebende Verbesserungen bezüglich progressionsfreiem Überleben auf der Basis radiografischer Befunde auf und ein Trend zu

verbessertem Gesamtüberleben

Ergebnisse der Zwischenauswertung der randomisierten Placebo kontrollierten Phase-3-Studie COU-AA-302 zeigten bei Patienten mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), die mit Abirateronacetat (ZYTIGA(R)) in Verbindung mit Prednison behandelt wurden, eine statistisch relevante Verbesserung im progressionsfreien Überleben (rPFS) auf der Basis radiografischer Befunde auf. Die statistisch relevante Veränderung zeigte sich in allen sekundären Endpunkten, verglichen mit Patienten, die mit Placebo plus Prednison behandelt wurden.

Diese Ergebnisse, die heute von Janssen bekannt gegeben wurden, wiesen auch einen Trend zu erhöhtem medianen Gesamtüberleben (OS) auf. Dies war der co-primäre Endpunkt bei Patienten, die ZYTIGA plus Prednison erhalten. An der Studie beteiligt waren 1088 asymptomatische oder gering symptomatische Patienten mit mCRPC, die keine Chemotherapie erhalten haben.

Dies ist die erste randomisierte Studie, die in dieser Patientengruppe einen Überlebensvorteil (auf der Basis radiografischer Befunde) und einen Trend zum Gesamtüberleben aufzeigt. Die COU-AA-302 Ergebnisse werden auf der 48. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt.

"Prostatakrebs, die häufigste Krebserkrankung des Mannes und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern, ist eine belastende Diagnose für Betroffene und ihre Angehörigen", sagte Johann S. de Bono, M.D., F.R.C.P., M.Sc., Ph.D., Institute for Cancer Research, Royal Marsden NHS Foundation Trust und COU-AA-302-Forscher. "Diese Ergebnisse sind wichtig, denn sie zeigen, dass Patienten mit metastatischem, kastrationsresistentem Prostatakrebs, die sich noch keiner Chemotherapie unterzogen haben, von diesem Wirkstoff profitieren könnten."

Die Daten zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung in rPFS im Abirateronacetat plus Prednison-Arm (ZYTIGA-Arm) der Studie, verglichen mit dem Placebo plus Prednison- (Kontroll-)Arm. Die mediane-rPFS im Kontrollarm lag bei 8,3 Monaten, aber wurde im ZYTIGA-Arm noch nicht erreicht, da die Progression im ZYTIGA-Arm, im Vergleich zum Kontrollarm, langsamer stattfand (N= jeweils 150 vs. 251). Der Risikoquotient (HR) entsprach 0,43, es gab einen 95%igen Konfidenzintervall (CI): [0,35, 0,52], und der p-Wert lag bei <0,0001.

Auch verlängerte die Behandlung mit ZYTIGA plus Prednison das Überleben um geschätzte 33 Prozent (medianes Gesamtüberleben wurde im ZYTIGA-Arm nicht erreicht und lag bei 27,2 Monaten im Kontrollarm; HR=0,75; 95% CI: [0,61, 0,93], p=0,0097). Zum Zeitpunkt dieser Zwischenanalyse wurde der festgelegte p-Wert von 0,0008 (um statistische Signifikanz zu erzielen) noch nicht erreicht.

### Sekundäre Endpunkte

Die Behandlung mit ZYTIGA plus Prednison lässt auch signifikante Verbesserungen in sekundären Endpunkten der Studie im Vergleich zum Kontrollarm vermuten - insbesondere langfristig:

- Mediane Zeit, um Schmerzen zu lindern: die mediane Zeit im ZYTIGA-Arm wurde nicht erreicht und lag bei 23,7 Monaten im Kontrollarm (HR=0,69; 95% CI: [0,57, 0,83]; p=0,0001).
- Mediane Zeit, um eine zytotoxische Chemotherapie für Prostatakrebs zu beginnen: 25,2 Monate für den ZYTIGA-Arm gegenüber 16,8 Monate für den Kontrollarm (HR=0,58 [95% CI: jeweils 0,49, 0,69; p<0,0001).
- Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Leistungsstatus: 12,3 Monate für den ZYTIGA-Arm gegenüber 10,9 Monate für den Kontrollarm (HR=0,82; 95% CI: [0,71, 0,94]; p=0,0053) für eine Erhöhung in der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsskala um einen Punkt oder mehr. Der ECOG Leistungsstatus ist eine Standardtabelle, um den funktionellen Status eines Patienten zu messen und wird oft

- angewandt, um die Prognose und eine angemessene Behandlung festzulegen.
- Mediane Zeit zur PSA-Progression: 11,1 Monate für den ZYTIGA-Arm gegenüber 5,6 Monate für den Kontrollarm (HR=0,49; 95% CI: [0,42, 0,57], p<0,0001), gestützt auf die Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2).

#### Sicherheitsbefunde

Patienten im ZYTIGA-Arm der Studie wiesen häufiger Grad 3 und Grad 4 Nebenwirkungen als die Patienten im Kontrollarm auf. Dazu zählten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (6% vs. 3%) und Bluthochdruck (4% vs. 3%) sowie erhöhte Werte von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) (jeweils 5,4% vs. 0,8% und 3,0% vs. 0,9%). Die am häufigsten aufgekommene Nebenwirkung in dieser Studie war Fatigue.

Aufgrund dieser Ergebnisse plant Janssen im zweiten Halbjahr 2012 Zulassungsanträge bei den Regulierungsbehörden zu stellen, um die Anwendung von ZYTIGA bei Männern mit mCRPC, die keine Chemotherapie erhalten haben, zu erweitern.

"Diese Ergebnisse bestätigen die wichtigen klinischen Vorteile, die ZYTIGA Männern mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs bietet", sagt William N. Hait, M.D., Ph.D., Global Head, Janssen Research & Development, LLC und Leiter des onkologischen Therapiebereichs. "Die COU-AA-302 Studie fügt wissenschaftliche Erkenntnisse bezüglich des Nutzens, die Erkrankung mit ZYTIGA zu behandeln hinzu und ist der Kernpunkt für unser Bestreben, ausserordentliche Krebstherapien, die das Leben der Patienten positiv beeinflussen zu entwickeln.

Janssen Research & Development LLC kündigte bereits an, dass ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (IDMC) einstimmig die Entblindung dieser Phase-3 Studie empfohlen hat, nachdem durch geplante Zwischenanalysen statistisch relevante Unterschiede in rPFS und ein Trend zur Abweichung in OS festgestellt wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse empfahl die IDMC, dass auch Patienten im Kontrollarm mit Abirateronacetat behandelt werden.

#### Studiendesign

Die COU-AA-302 Studie ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase-3-Studie, die an 1.088 Männern mit mCRPC vorgenommen wurde, die zuvor noch keine Chemotherapie erhalten hatten. Diesen wurde randomisiert Abirateronacetat (ZYTIGA) 1.000 Milligramm (mg) einmal täglich oral plus Prednison 5 mg zweimal täglich oder Placebo plus Prednison 5 mg zweimal täglich verabreicht. Die co-primären Endpunkte dieser Studie sind rPFS und OS.

#### Über ZYTIGA(R)

Seit seiner Zulassung im Jahr 2011 wurde das Medikament ZYTIGA in mehr als 40 Ländern auf der ganzen Welt verfügbar gemacht. Tausende von Männern wurden damit behandelt und es entwickelt sich zu einem Eckpfeiler unseres Onkologie-Angebots.

ZYTIGA(R) in Kombination mit Prednison wurde im September 2011 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen, zur Behandlung von Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), deren Erkrankung sich während oder im Anschluss an eine Chemotherapie mit Docetaxel verschlimmert hatte.[1]

ZYTIGA(R) in Kombination mit Prednison wurde im April 2011 von der US Food and Administration (FDA) zur Behandlung von Männern mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs zugelassen, die sich zuvor einer Chemotherapie mit Docetaxel unterzogen haben.

Die Phase-3-Studie für diese erste ZYTIGA(R)-Indikation wurde im August 2010 entblindet. Die Zulassungen basieren auf den Ergebnissen der geplanten Zwischenauswertung, die eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens und ein akzeptables Sicherheitsprofil aufzeigen. Eine anschließende Analyse mit reiferen Daten bestätigt den Überlebensvorteil und das Sicherheitsprofil.[2]

#### Wichtige Sicherheitshinweise[1]

Kontraindikationen - ZYTIGA(R) (Abirateronacetat) ist nicht zur Verwendung bei Frauen vorgesehen. Abirateronacetat ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder es möglicherweise sein könnten.

Bluthochdruck, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention wegen Übermass an Mineralocorticoid - Nur mit Vorsicht zu verwenden bei Patienten mit einer Krankengeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder mit Erkrankungen, die durch eine Zunahme der Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention beeinträchtigt werden könnten. ZYTIGA(R) kann Bluthochdruck, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention durch den erhöhten Mineralocorticoidspiegel aufgrund der CYP17-Hemmung verursachen. Die Sicherheit für Patienten mit LVEF < 50 % oder mit Herzkrankheiten der Klasse III oder IV nach der Skala der New York Heart Association (NYHA) wurde nicht getestet, weil diese Patienten von der randomisierten klinischen Studie ausgeschlossen worden waren. Die Patienten sind vor und während der Behandlung auf Bluthochdruck und echte Hypokaliämie zu untersuchen. Blutdruck, Kaliumspiegel im Serum und Symptome von Flüssigkeitsansammlungen sind vor der Behandlung und mindestens einmal monatlich danach zu überwachen.

Nebennierenrindeninsuffizienz (AI) - AI trat in den klinischen Studien bei Patienten auf, die ZYTIGA(R) in Kombination mit Prednison erhalten hatten und bei denen die tägliche Verabreichung von Steroiden unterbrochen wurde bzw. die gleichzeitig an einer Infektion litten oder unter Stress standen. Vorsicht ist geboten und Symptome und Anzeichen von AI sind zu überwachen, wenn Prednisongaben beendet oder abgesetzt werden, ihre Dosis reduziert wird oder der Patient unter ungewöhnlichem Stress steht. Symptome und Anzeichen von AI können durch Nebenwirkungen maskiert sein, die einem Übermass von Mineralocorticoid zugeordnet werden, wie sie bei mit ZYTIGA(R) behandelten Patienten auftreten. Nach Bedarf sind entsprechende Tests

durchzuführen, um die AI zu bestätigen. Höhere Dosierungen von Kortikosteroiden können vor, während und nach Stress-Situationen verwendet werden.

Hepatotoxizität - Erhöhungen der Werte der Leberenzyme führten zu Unterbrechung, Dosisänderungen bzw. Einstellung der Verabreichung von ZYTIGA(R). Die Leberfunktion ist zu überwachen und die Verabreichung von ZYTIGA(R) ist wie empfohlen in der Dosis zu ändern, einzustellen oder abzubrechen (weitere Einzelheiten sind der Packungsbeilage zu entnehmen). Vor Beginn der Behandlung mit ZYTIGA(R), alle zwei Wochen während der ersten drei Monate der Behandlung und danach monatlich sind die Serum-Transaminasen zu messen. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen für Hepatotoxizität auftauchen, sollten sofort die Serum-Transaminasen, insbesondere das Serum ALT, gemessen werden. Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt ALT das Fünffache der oberen Grenze des Normalwertes übersteigt, sollte die Behandlung sofort unterbrochen und die Leberfunktion streng überwacht werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung darf erst erfolgen, wenn die Leberwerte des Patienten wieder die Basislinie erreicht haben, und dann auch nur mit einer reduzierten Dosis. Wenn sich bei Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Therapie eine schwere Hepatotoxizität zeigt (ALT 20-fach höher als die Obergrenze des Normalbereichs), sollte die Behandlung eingestellt werden und Patienten sollten nicht erneut mit dem Medikament behandelt werden.

Die Sicherheit von ZYTIGA(R) bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen auf der Basislinie ist nicht getestet worden. Diese Patienten sollten ZYTIGA(R) nicht verabreicht bekommen.

Einfluss von Lebensmitteln - ZYTIGA(R) muss auf nüchternen Magen eingenommen werden. Exposition gegenüber Abirateron nimmt auf das bis zu 10-fache zu, wenn ZYTIGA(R) zusammen mit Mahlzeiten eingenommen wird. Mindestens zwei Stunden vor der Einnahme von ZYTIGA(R) und mindestens eine Stunde danach sollte keine Nahrung eingenommen werden. Abiraterone C<sub>max</sub> und AUC<sub>0-12h</sub> (Aussetzung) waren bis zu 17-fach bzw. 10-fach erhöht, wenn eine einzelne Dosis von ZYTIGA(R) zusammen mit einer Mahlzeit verabreicht wurde, im Vergleich zu einem nüchternen Zustand.

Nebenwirkungen - Die häufigsten Nebenwirkungen (greater than or equal to 1/10) sind Hypokaliämie, periphere Ödeme, Harnwegsinfektionen und Bluthochdruck.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten - ZYTIGA(R) ist ein Inhibitor des Leberenzym CYP2D6, das für die Metabolisierung von Medikamenten verantwortlich ist. Vorsicht ist geboten, wenn ZYTIGA(R) zusammen mit Arzneimitteln verabreicht wird, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden, besonders wenn diese Arzneimittel einen engen therapeutischen Index haben. Eine Dosisreduktion von Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Index, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sollte in Erwägung werden. Beispiele für Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxine, Haloperidol, Risperidon, Propafenone, Flecainide, Codein, Oxycodon und Tramadol (letztere drei Produkte brauchen CYP2D6, um ihre wirksamen analgetischen Metaboliten zu bilden).

Auf der Grundlage von in-vitro-Daten ist ZYTIGA(R) ein Substrat von CYP3A4. Starke CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Nefazodon, Saquinavir, Telithromycin, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) oder Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) sollten während der Behandlung mit ZYTIGA(R) vermieden oder nur mit Vorsicht verwendet werden.

Über Janssen

Wir bei Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson haben uns dem Ziel verschrieben, die wichtigsten medizinischen Herausforderungen unserer Zeit anzugehen und zu lösen. Unsere Kompetenzfelder sind Onkologie (z.B. multiples Myelom und Prostatakrebs), Immunologie (z.B. Psoriasis), Neurologie/ Psychiatrie (z.B. Schizophrenie, Demenz, Schmerz), Infektiologie (z.B. HIV/AIDS, Hepatitis C, Tuberkulose) sowie Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes). Partnerschaftlich und transparent entwickeln wir gemeinsam mit anderen Akteuren im Gesundheitswesen nachhaltige, integrierte Versorgungsnotlösungen für Patienten.

Weitere Informationen finden Sie hier:

<http://www.janssen-cilag.de>

The original language of this press release is English. Translations into French, German, Italian and Spanish are provided by PR Newswire as a courtesy.

Literaturhinweise

1. ZYTIGA(R) summary of product characteristics 2011.
2. de Bono JS et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2011; 364(21): 1995-2005.

Kontakt:

PRESSEKONTAKT: Brigitte Byl, +32(0)14-60-7172, Satu Kaarina Glawe, +49(0)172-294-6264; INVESTOR RELATIONS: Stan Panasewicz, +1-732-524-2524, Louise Mehrotra, +1-732-524-6491