

Hormonrefraktäres Prostatakarzinom Jevtana® – Erste zugelassene Second-line-Therapie nach Docetaxel

Seit dem 17. März 2011 ist Cabazitaxel (Jevtana®) in Kombination mit Prednison für die Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (mHRPC) auch in Europa zugelassen. Cabazitaxel schließt eine therapeutische Lücke, die für Patienten bestand, deren Tumor auf die First-line-Behandlung mit Docetaxel/Prednison nicht länger ansprach, berichtete Dr. med. Götz Geiges (Berlin) auf einer Presseveranstaltung des Unternehmens Sanofi-Aventis in Berlin. Ausschlaggebend für die Zulassung sind die Daten der TROPIC-Studie. In dieser Phase-III-Zulassungsstudie lebten Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt wurden, signifikant länger als jene im Kontrollarm. „Demzufolge ist die Kombination Cabazitaxel/Prednison jetzt die erste und einzige Zweitlinientherapie nach Docetaxel-Versagen, die gezielt für Patienten mit mHRPC untersucht und zugelassen wurde,“ betonte Geiges.

EAU-Empfehlung mit Evidenzlevel A

Bislang konnten Patienten mit mHRPC, die auf die First-line-Therapie mit Docetaxel/Prednison nicht mehr adäquat ansprechen, mit keiner zugelassenen Second-line-Therapie weiterbehandelt werden. In den meisten Fällen erhielten die Männer Mitoxantron/Prednison

(MP), das allerdings keine Zulassung in der 2nd-line-Therapie besitzt. Hierunter konnten die Schmerzkontrolle und die Lebensqualität zwar signifikant verbessert werden, doch es resultierte kein Überlebensvorteil.

Bereits im Sommer 2010 wurde Cabazitaxel in den USA in einem beschleunigten Zulassungsverfahren (fast track) innerhalb von nur elf Wochen für die Zweitlinientherapie zugelassen. Die EMA hat nun am 17. März 2011 die Zulassung für Europa erteilt. Die Europäische Gesellschaft für Urologie (EAU) empfiehlt Jevtana® in ihren Therapierichtlinien als Zweitlinientherapie nach Docetaxel-Versagen mit dem Evidenzlevel A.

TROPIC-Studie – Erstmals Überlebensvorteil durch Zweitlinientherapie

An der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie waren 755 Patienten mit mHRPC beteiligt, deren Erkrankung nach einer Docetaxel-basierten Chemotherapie fortgeschritten war. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Die sekundären Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben, Tumoransprechrate, Tumorprogression, PSA-Ansprechen, PSA-Progression, Schmerzanprechen und Schmerzprogression.

Cabazitaxel ist ein neuartiges Chemotherapeutikum, das auch bei Zelllinien wirksam ist, die nicht oder nicht mehr auf Taxane ansprechen. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Cabazitaxel die Zellteilung und Tumorzellproliferation hemmt, indem es an Tubulin bindet und die daraus aufgebauten Mikrotubuli unphysiologisch stabilisiert. Mikrotubuli spielen unter anderem für die Zellform und die Zellteilung eine entscheidende Rolle und müssen zur Erfüllung dieser Aufgaben frei auf- und abbaubar sein.

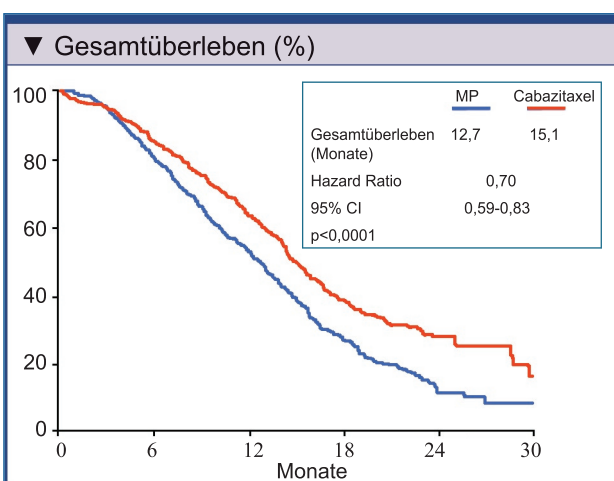
Die Patienten erhielten randomisiert Cabazitaxel plus Prednison (n=378) oder Mitoxantron plus Prednison (n=377). Beide Therapieregime wurden über maximal zehn Zyklen durchgeführt, um einer Mitoxantron-induzierten Kardiotoxizität vorzubeugen.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Monaten lag das relative Sterberisiko im Cabazitaxel-Arm statistisch signifikant um 30 % (Hazard Ratio 0,70; $p < 0,0001$) unter dem im Vergleichsarm. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 15,1 Monate unter Cabazitaxel und 12,7 Monate im Kontrollarm (Abb.). Der mediane Überlebensvorteil bestätigte sich in allen untersuchten Subgruppen unabhängig vom Alter und Allgemeinzustand der Patienten sowie der Vorbehandlung. Lediglich für Patienten der Subgruppe, die weniger als 225 mg/m² Docetaxel Firstline erhalten hatten, liegt keine hinreichende Evidenz vor. Damit erreichte die Kombination Cabazitaxel/Prednison als erste Second-line-Behandlung beim mHRPC einen Überlebensvorteil, der über zwei Jahre hinaus anhielt.

Verträglichkeit

Trotz der Vorbehandlung mit Docetaxel wurde Jevtana® von den Patienten insgesamt gut vertragen. Besondere Aufmerksamkeit sollte den von Taxanen bekannten hämatologischen Nebenwirkungen gelten. Eine febrile Neutropenie dritten oder vierten Grades wurde bei 7,5 % der Patienten beobachtet. Wird explizit auf diese potenziell ernsthafte Komplikation geachtet, ist sie adäquat beherrschbar. Schwere (Grad 3-4) nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren selten: Durchfall trat bei 6,2 %, Übelkeit bei 1,9 % und Erbrechen bei 1,9 % der Patienten auf. *mk* ◀

Quelle: Fach-Pressekonferenz „Die Krebstherapie verändern: Jevtana®-Neuzulassung beim metastasierten hormonrefraktären/kastrationsresistenten Prostatakarzinom“ am 22. Februar 2011 in Berlin. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Monaten war das relative Sterberisiko im Cabazitaxel-Arm statistisch signifikant um 30 % (HR 0,70; $p < 0,0001$) reduziert. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 15,1 Monate unter Cabazitaxel und 12,7 Monate im Kontrollarm (De Bono, JS, et al. 2010. Prednison plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147-1154).