

## ***Inhaltsverzeichnis***

### **Pressegespräch Novartis Oncology**

#### **Neueste Daten vom ASCO 2008:**

***Status. Daten. Ausblick.***

***Brustkrebs und fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom im Fokus***

18. Juni 2008, 11.00-13.00 Uhr,

Berlin, Hotel InterContinental, Budapester Straße 2, Raum Schinkel I-III

---

### ***Linke Seite***

#### **RAD001**

Pressemitteilungen:

- *Pressemitteilung RAD001 verdoppelt die Zeit ohne Tumorwachstum bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie*
- *Pressemitteilung ASCO 2008 mit RAD001*

Abstract ASCO

Factsheets:

- *Backgrounder RAD001*
- *Factsheet RECORD-1-Studie*

Übersicht Prognosegruppen nach MSKCC bzw. Motzer-Score

Backgrounder *Nierenzellkarzinom*

Grafik *Zielgerichteter Angriff auf mTOR*

Lebenslauf:

- *Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth*

## Große unabhängige Studie zeigt signifikante Anti-Tumor-Wirkung von Zometa® bei Frauen mit frühem Brustkrebs

- *Die Einnahme von Zometa zusätzlich zur postoperativen Hormontherapie führt zu einer signifikanten Risikoreduktion von Krebsrezidiven und -todesfällen um 36% im Vergleich zu einer alleinigen hormonellen Therapie<sup>1</sup>*
- *Ergebnisse ermöglichen Ärzten eine Verbesserung des Therapiestandards für prämenopausale Frauen mit diagnostiziertem, hormonsensitivem, frühem Brustkrebs*
- *Dies sind die ersten Daten eines umfangreichen klinischen Programms, das die direkte Anti-Tumor-Wirkung von Zometa bei Brust-, Lungen- und Prostatakrebs untersucht*

**Basel, 31. Mai 2008** — Die neuen Daten, die heute präsentiert wurden, zeigen eine signifikante Anti-Tumor-Wirkung von Zometa (Zoledronsäure) für prämenopausale Frauen mit hormonsensitivem, frühem Brustkrebs. Die Studie ergab, dass die Einnahme von Zometa zusätzlich zur postoperativen Hormontherapie das Risiko von Krebsrezidiven oder -todesfällen um 36% im Vergleich zu einer alleinigen hormonellen Therapie signifikant reduziert.

Forscher der Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) gaben die Ergebnisse während der heutigen Plenarsitzung des 44. Jahrestreffens der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago, Illinois, USA, bekannt.

„Diese Studie ist die erste groß angelegte Studie, die die signifikante Anti-Tumor-Wirkung von Zoledronsäure belegt“, sagte Studienleiter Prof. Dr. med. Michael Gnant von der Medizinischen Universität Wien. „Die neuen Ergebnisse könnten Onkologen ermöglichen, den Therapiestandard für prämenopausale Frauen mit hormonsensitivem Brustkrebs weiter zu verbessern.“

Gemäß der World Health Organization (WHO) sterben jedes Jahr weltweit 500.000 Frauen aufgrund von Krebsrezidiven oder Metastasierung.<sup>2</sup> Darüber hinaus ist die Inzidenz von Brustkrebs in den vergangenen Jahren gestiegen.<sup>3</sup>

„Die Ergebnisse bedeuten einen enormen Fortschritt für die Frauen, die hoffen, Rezidive vermeiden zu können“, sagte David Epstein, Präsident und CEO von Novartis Oncology. „Mit einem großen klinischen Programm mit fast 20.000 Patientinnen aus zehn weltweiten Studien setzen wir unsere Forschungen zur Anti-Tumor-Wirkung von Zometa fort. Wir rechnen mit weiteren Ergebnissen innerhalb der nächsten zwei bis drei Jahre.“

In der ABCSCG-12-Studie wurden Frauen drei Jahre behandelt und anschließend zwei Jahre beobachtet. Es zeigte sich, dass die Gabe von Zometa zusätzlich zu einer hormonellen Therapie (Tamoxifen oder Anastrozol) sowohl das krankheitsfreie Überleben als auch das rezidivfreie Überleben signifikant verlängert. Wurde Zometa zusätzlich zu der hormonellen Therapie gegeben, sank das Risiko von Ereignissen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens – welches Todesfälle aller Ursachen einschließt – um 36% (p=0,01) im Vergleich zu einer alleinigen hormonellen Therapie. Des Weiteren sank das Risiko von Ereignissen bezüglich des rezidivfreien Überlebens

um 35% ( $p=0,015$ ). Ein positiver aber nicht signifikanter Trend in Hinblick auf einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens wurde ebenfalls bei den Patientinnen beobachtet, die zusätzlich Zometa erhielten.<sup>1</sup>

Zometa ist die weltweit führende Therapie zur Prävention oder Verzögerung von skelett-bezogenen Ereignissen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen bei allen Tumorentitäten. Laboruntersuchungen deuteten darauf hin, dass Zometa hilft, Patienten vor der Streuung des Krebses in andere Regionen des Körpers (Fernmetastasen) zu schützen und sie dadurch rezidivfrei zu halten.

Zometa verlangsamt den knochenschädigenden Effekt, der im Zusammenhang mit Knochenmetastasen auftritt: Es hemmt die anormale Aktivität der Osteoklasten, welche normalerweise für den Knochenabbau zuständig sind, und die der Osteoblasten, die normalerweise für den Knochenaufbau zuständig sind. Wachstumsfaktoren, die von den Krebszellen produziert werden, überstimulieren die Osteoklasten und Osteoblasten und führen damit zu einem exzessiven Abbau des Knochens bzw. zu einem anormalen Aufbau von neuem aber instabilem Knochen.

Laboruntersuchungen deuten darauf hin, dass Zometa auch Anti-Tumor-Effekte hat, unter anderem den Schutz gegen Wiederauftreten und Streuung des Tumors, bevor er einen fortgeschrittenen Status erreicht. Ein Tumor durchläuft sechs Stadien bis zur Metastasierung (Streuung). Unter Laborbedingungen zeigte sich, dass Zometa den Übergang zwischen diesen Stadien erschwert, indem es die Angiogenese inhibiert (Ausbildung von Blutgefäßen, die wachsen und Krebszellen ernähren), die krebsbekämpfenden T-Zellen stimuliert, die Apoptose von Tumorzellen induziert (programmierter Zelltod), und die Aktivität der Krebsmedikamente, die gegen Metastasen eingesetzt werden, aktiviert.<sup>4</sup>

Eine wachsende Anzahl klinischer Studien untersucht die potentielle Anti-Tumor-Wirkung von Zometa. Eine der größten dieser Studien, AZURE (Adjuvant Zoledronic acid to redUce REcurrence) hat die Patientenrekrutierung abgeschlossen. Die Studie wird die Wirkung von Zometa auf die Reduktion des Rezidivrisikos bei 3.360 prä- und postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs im Stadium II/III untersuchen.

Eine andere Studie, die dieses Jahr auf dem ASCO-Treffen präsentiert wird, untersuchte den Effekt von Zometa auf Mikrometastasen im Knochenmark. In die Studie wurden 120 prä- und postmenopausale Frauen mit Brustkrebs im Stadium II/III, die prä- und postoperativ therapiert wurden, aufgenommen. Unter den Frauen, die zu Beginn der Studie keine disseminierten Krebszellen aufwiesen, wiesen signifikant mehr Frauen, die Zometa zusätzlich zu einer Chemotherapie erhielten, im Zeitverlauf keine disseminierten Tumorzellen auf.<sup>5</sup>

### **Studiendetails**

Die Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group Trial 12 (ABCSCG-12) ist eine offene, multizentrische Phase III-Studie mit 1.803 prämenopausalen Frauen mit Östrogen-Rezeptor-positivem Brustkrebs im Stadium I oder II und mit weniger als zehn befallenen axillären Lymphknoten. Die Patientinnen wurden nach einer kurativen Operation und dem Beginn einer Goserelin-Therapie zur Ovarsuppression rekrutiert und anschließend auf einen der vier Studienarme randomisiert: (1) Anastrozol und Zometa; (2) Anastrozol allein; (3) Tamoxifen und Zometa; (4) Tamoxifen allein. Der Behandlungszeitraum betrug drei Jahre, die mediane Nachbeobachtungszeit zusätzliche zwei Jahre.<sup>1</sup>

Der primäre Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben in allen vier Studienarmen. Rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben und Sicherheit waren die sekundären Endpunkte (krankheitsfreies Überleben war definiert als die Zeitspanne nach Randomisierung, während der bei den Patientinnen kein Lokalrezidiv, kontralateraler Brustkrebs, Fernmetastasen, sekundäres Karzinom und/oder Tod aller Ursachen auftraten. Rezidivfreies Überleben war definiert als die Zeitspanne nach Randomisierung, während der bei den Patientinnen kein Lokalrezidiv, kontralateraler Brustkrebs, Fernmetastasen und/oder sekundäres Karzinom auftraten). Exploratorische Endpunkte beinhalteten auch das knochenmetastasenfreie Überleben.<sup>1</sup>

Bei einem medianen Follow-up nach fünf Jahren zeigte sich unter zusätzlicher Zometa-Gabe eine Reduktion von Ereignissen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens um 36% ( $p=0,01$ ), und das Risiko von Ereignissen bezüglich des rezidivfreien Überlebens sank um 35% ( $p=0,015$ ) im Vergleich zu einer alleinigen hormonellen Therapie. In der Gruppe, die Zometa zusätzlich zu einer hormonellen Therapie erhielt, verstarben 16 Patientinnen versus 26 Patientinnen der Subgruppe, die eine alleinige hormonelle Therapie erhielten. Das bedeutet eine nichtsignifikante Reduktion des Todesrisikos unter den Patientinnen mit zusätzlicher Zometa-Therapie gegenüber den Patientinnen mit alleiniger hormoneller Therapie ( $p=0,103$ ). Ein ähnlicher Trend konnte bei den Patientinnen mit Knochenmetastasen festgestellt werden (16 versus 23 Patientinnen). Um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Gesamtüberlebens und des knochenmetastasenfreien Überlebens zu erhalten, sind längere Follow-up-Zeiten und eine größere Anzahl von Ereignissen erforderlich. Insgesamt wurde die Behandlung gut vertragen und unerwünschte Ereignisse stimmten mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe überein.<sup>1</sup>

### **Über Zometa**

Zometa ist angezeigt zur Prävention skelettbezogener Komplikationen wie pathologische Frakturen, Wirbelsäulenkompressionen, Bestrahlung, Operation am Knochen oder eine tumorindizierte Hyperkalzämie bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen. Zometa ist zugelassen und angezeigt zur Behandlung von Patienten mit multiplen Myelomen und bei Patienten mit dokumentierten Knochenmetastasen von soliden Tumoren in Verbindung mit der standardmäßigen antineoplastischen Therapie. Das intravenöse Bisphosphonat Zometa ist das einzige Therapeutikum, das bei monatlicher Gabe wirksam Knochenkomplikationen bei einer großen Bandbreite von metastasierten Tumoren wie etwa die der Brust, der Prostata und der Lunge, und des Nierenzellkarzinoms reduziert und verzögert. Zometa steht Patienten, Pflegekräften und Ärzten als komfortable 15-minütige 4 mg-Infusion zur Verfügung.

### **Wichtige Sicherheitsinformation**

In klinischen Studien war das Sicherheitsprofil von Zometa ähnlich dem von Pamidronat. Zometa wurde mit Berichten von Niereninsuffizienz in Verbindung gebracht. Patienten sollten vor jeder Zometa-Gabe das Serum-Creatinin untersuchen lassen. Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die sensibel auf Aspirin reagieren oder bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglycosiden, Schleifendiuretika und anderen potentiell nephrotoxischen Medikamenten.

Aufgrund des Risikos von klinisch signifikanten Verschlechterungen der Nierenfunktion sollten die Einzeldosen von Zometa 4mg nicht übersteigen und die Dauer der Infusion sollte nicht kürzer sein als 15 Minuten und in 100 ml Diluens erfolgen.

In klinischen Studien mit Patienten mit Knochenmetastasen und tumorindizierter Hyperkalzämie hatte Zometa ein ähnliches Sicherheitsprofil wie andere intravenöse Bisphosphonate. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren grippe-ähnliche Symptome (Fieber, Arthralgie, Myalgie, Skelettschmerzen), Fatigue, gastrointestinale Beschwerden, Anämie, Schwäche, Husten, Dyspnoe und Ödeme. Zometa sollte nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden. Zometa ist kontraindiziert bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit gegen Zoledronsäure oder andere Bisphosphonate, oder jegliche Bestandteile der Rezeptur von Zometa.

Über Kiefernekrosen wurden bei Krebspatienten berichtet, die Therapien mit Bisphosphonaten, Chemotherapie und/oder Kortikosteroiden erhielten. Der Großteil der berichteten Fälle war assoziiert mit zahnärztlichen Behandlungen wie etwa Zahnextraktion. Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren sollte vor einer Bisphosphonattherapie eine dentale Untersuchung mit angemessener dentaler Prävention erwogen werden. Während der Behandlung sollten die Patienten wenn möglich invasive zahnärztliche Eingriffe vermeiden. Zurzeit gibt es keine Daten, die darauf schließen lassen, dass eine Unterbrechung der Bisphosphonattherapie bei Patienten, die eine dentale Behandlung benötigen, das Risiko einer Kiefernekrose mindert.

Bitte beachten Sie die vollständige Fachinformation.

## Disclaimer

Diese Mitteilung enthält in die Zukunft gerichtete Aussagen, die bekannte und unbekannt Risiken, Unsicherheiten und andere Faktoren beinhalten, die zur Folge haben können, dass die tatsächlichen Ergebnisse wesentlich von den erwarteten Ergebnissen, Leistungen oder Errungenschaften abweichen, wie sie in den zukunftsbezogenen Aussagen enthalten oder impliziert sind. Einige der mit diesen Aussagen verbundenen Risiken sind in der englischsprachigen Version dieser Mitteilung und dem jüngsten Dokument 'Form 20-F' der Novartis AG, das bei der 'US Securities and Exchange Commission' hinterlegt wurde, zusammengefasst. Dem Leser wird empfohlen, diese Zusammenfassungen sorgfältig zu lesen.

## Über Novartis

Die Novartis AG bietet verschiedene medizinische Lösungen an, um damit auf die sich verändernden Bedürfnisse der Patienten und Gesellschaften auf der ganzen Welt einzugehen. Das Unternehmen ist vollständig auf Wachstumsbereiche des Gesundheitssektors ausgerichtet und verfügt über ein vielfältiges Portfolio, um diese Bedürfnisse so gut wie möglich zu erfüllen – mit innovativen Arzneimitteln, kostengünstigen generischen Medikamenten, Impfstoffen und Diagnostika zur Vorbeugung von Erkrankungen und rezeptfrei erhältlichen Produkten zur Selbstmedikation. Novartis ist das einzige Unternehmen mit führenden Positionen in diesen Bereichen. Im Jahr 2007 erzielten die fortzuführenden Geschäftsbereiche des Konzerns (ohne Desinvestitionen 2007) einen Nettoumsatz von USD 38,1 Milliarden und einen Reingewinn von USD 6,5 Milliarden. Der Konzern investierte rund USD 6,4 Milliarden in Forschung und Entwicklung. Novartis hat ihren Sitz in Basel (Schweiz). Die Novartis Konzerngesellschaften beschäftigen rund 98 200 Vollzeit-Mitarbeiterinnen und -Mitarbeiter in über 140 Ländern. Weitere Informationen finden Sie im Internet unter <http://www.novartis.com>.

## Weitere Informationen

Zusätzliche Informationen über Zometa und Novartis Oncology finden Sie auf den Webseiten [www.zometa.com](http://www.zometa.com) und [www.novartisoncology.com](http://www.novartisoncology.com)

## Referenzen

1. Gnant, M et al. Efficacy of Zoledronic Acid in Premenopausal Women With Breast Cancer Receiving Adjuvant Endocrine Therapy – The ABCSG-12 trial. ASCO Presentation.
2. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
3. Breastcancer.org: [http://www.breastcancer.org/about\\_us/press\\_room/press\\_kit/cancer\\_facts.jsp](http://www.breastcancer.org/about_us/press_room/press_kit/cancer_facts.jsp)
4. Mundy, GR, et al. Metastases to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2:584-593.
5. Aft, R, et al. ABSTRACT 1021: Effect of zoledronic acid on bone marrow micrometastases in women undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.

###

## Novartis Media Relations

### Jeffrey Lockwood

Novartis Global Media Relations  
+41 61 324 7999 (direct)  
+41 79 618 7748 (mobile)  
[jeffrey.lockwood@novartis.com](mailto:jeffrey.lockwood@novartis.com)

### Megan Humphrey

Novartis Pharma Communications  
+1 862 778 6724 (direct)  
+1 908 217 5379 (mobile)  
[megan.humphrey@novartis.com](mailto:megan.humphrey@novartis.com)

E-Mail: [media.relations@novartis.com](mailto:media.relations@novartis.com)

## Novartis Investor Relations

### Ruth Metzler-Arnold

Katharina Ambuehl  
Pierre-Michel Bringer

+41 61 324 9980  
+41 61 324 5316  
+41 61 324 1065

### North America Office

Richard Jarvis

+1 212 830 2433

John Gilardi +41 61 324 3018  
Thomas Hungerbuehler +41 61 324 8425  
Isabella Zinck +41 61 324 7188

Jill Pozarek +1 212 830 2445  
Edwin Valeriano +1 212 830 2456

Central phone no: +41 61 324 7944  
Fax: +41 61 324 8444  
E-Mail: [investor.relations@novartis.com](mailto:investor.relations@novartis.com)

Fax: +1 212 830 2405  
E-Mail: [investor.relations@novartis.com](mailto:investor.relations@novartis.com)

# PRESSEAUSSENDUNG

## **Brustkrebs: Überlebenschancen für junge Patientinnen deutlich verbessert**

### **Studienergebnis der ABCSG erregt bei Präsentation in den USA weltweites Aufsehen**

*Ein spektakuläres Studienergebnis präsentierte der Wiener Krebsforscher Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, Präsident der österreichischen Studiengesellschaft ABCSG, den Teilnehmern des weltweit wichtigsten Krebs-Kongresses in Chicago, USA: Er konnte nachweisen, dass die Therapie mit einem Bisphosphonat die Chancen junger Brustkrebspatientinnen entscheidend verbessert, nach einer Krebsoperation dauerhaft gesund zu bleiben.*

**Wien, 2. Juni 2008.-** Die Resultate der mehrjährigen Untersuchungen zur ABCSG-Studie 12 erregten bei der Vollversammlung der 44. Jahrestagung der *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* in Chicago vor allem auch deswegen Aufsehen, weil nach Angaben der World Health Organisation (WHO) jährlich an die 500.000 Frauen weltweit aufgrund einer Wiederkehr oder einer Ausbreitung ihrer Brustkrebserkrankung versterben. Darüber steigt seit einigen Jahren die Neuerkrankungsrate bei jüngeren Patientinnen.

Prof. Gnant berichtete vor 20.000 Zuhörern der Elite der Krebsforscher aus aller Welt, wie sich das Bisphosphonat Zoledronat auf den Gesundheitszustand von prämenopausalen Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium auswirkt. Die Studie erfasste 1.803 jüngere Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom im Stadium I oder II, die nach der Operation ihres Tumors eine dreijährige Behandlung erhielten und danach noch zwei Jahre nachbeobachtet wurden.

Die Ergebnisse sind eindrucksvoll:

- Das Bisphosphonat Zoledronat reduziert das Rückfallrisiko bei Frauen mit frühem Brustkrebs, die eine Antihormontherapie erhalten. Im Vergleich zu einer ausschließlichen Antihormontherapie verbessern sich die Aussichten, Rezidive zu verhindern, um 35 Prozent.
- Die Gesamtprognose der Patientinnen in ABCSG-12 ist exzellent. Über 98 Prozent dieser Brustkrebspatientinnen sind 5 Jahre nach der Diagnose noch am Leben, auch ohne adjuvante Chemotherapie – dies ist das beste Ergebnis, das je in einer Studie der Welt präsentiert wurde.
- Ebenfalls wurde bei Patientinnen, die mit dem Bisphosphonat behandelt wurden, eine tendenzielle Verbesserung des Gesamtüberlebens beobachtet.

„Zoledronat verhindert den Knochendichteverlust bei Brustkrebspatientinnen, die eine adjuvante Antihormontherapie erhalten. Es ist ein entscheidender Fortschritt in der Krebsbehandlung, dass wir jetzt herausgefunden haben, dass wir damit auch die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens der Krebserkrankung verringern können“, sagte Prof. Gnant. „Diese Studie ist weltweit die erste groß angelegte Untersuchung, die den signifikanten Wert dieses Bisphosphonates in der Tumorbehandlung demonstriert. Sie hilft Onkologen in aller Welt bei der Verbesserung des Behandlungsstandards in der adjuvanten Therapie bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonempfindlichen Mammakarzinom.“

### **Der Wirkmechanismus**

Schon länger hegt die Wissenschaft auf Basis von experimentellen Untersuchungen die Hoffnung, dass das Bisphosphonat Zoledronat eine Antitumor-Wirkung haben und

Patientinnen vor der Wiederkehr und Ausbreitung der Krebserkrankung schützen könnte, ehe der Krebs ein fortgeschrittenes Stadium erreicht. Nun konnte die ABCSG dies erstmals in der klinischen Anwendung zeigen.

Der exakte Wirkmechanismus dieser Sensation ist noch nicht endgültig geklärt. Im Labor konnte gezeigt werden, dass Zoledronat die Tumorausbreitung auf verschiedene Weise erschweren kann: durch die Hemmung des Wachstums von kleinen Blutgefäßen, durch die Stimulierung von krebsbekämpfenden Abwehrzellen, durch Induktion der Tumorzellapoptose (des programmierten Zelltodes), sowie durch die Verbesserung der Aktivität anderer antitumoralen Therapien.

### **Zum Wirkstoff Zoledronat**

Zoledronat ist ein Bisphosphonat, das auf verschiedene Weise gegen Tumorzellen wirkt und das Wachstum von Tumoren entscheidend behindert. Viele Brustkrebspatientinnen erhalten Bisphosphonate intravenös, zur Metastasenbehandlung üblicherweise in vierwöchigen Abständen. Die Infusionen werden im Allgemeinen gut vertragen. In der vorliegenden Studie wurde der spektakuläre Effekt der Metastasenverhinderung durch Infusionen im Halbjahresabstand erzielt.

Der Wirkstoff hat auch einen zweiten wichtigen Effekt. Bisphosphonate führen zu einer vermehrten Einlagerung von Kalzium in den Knochen und damit zu einer Stabilisierung. Aus diesem Grund wird Zoledronat weltweit bereits jetzt zur Vorbeugung von Knochenstörungen in der Krebsbehandlung eingesetzt. Zoledronat wird auch häufig bei Patientinnen mit Brustkrebs verschrieben. Bei vielen betroffenen Frauen hat die Krebstherapie die unangenehme Folge, dass sie zu Osteoporose führt.

Mit Bisphosphonaten kann man dem Verlust an Knochendichte entgegenwirken, der sich durch die ansonsten erfolgreiche Krebsbehandlung ergibt. Auch dieser Effekt des Wirkstoffes wurde im Zug der ABCSG-Studie 12 bestätigt. Insgesamt wurde in diesem Teil der Studie bei 401 Teilnehmerinnen Knochendichtemessungen jeweils nach sechs Monaten, einem, drei, und fünf Jahren vorgenommen. Bei Patientinnen, die Hormontherapie ohne Zoledronat erhielten, trat nach zwei Jahren ein Knochendichteverlust von 12 Prozent auf. Bei jenen Patientinnen, die das Bisphosphonat zusätzlich zu den anderen Anti-Krebs-Präparaten einnahmen, blieb die Knochendichte völlig konstant.

Zukünftige Untersuchungen werden sich auf die Optimierung der Verabreichung und der Dosierung konzentrieren, sowie aufzeigen, welche Patientinnen den meisten Nutzen aus der Behandlung mit Zoledronat ziehen.

### **Die (Anti-)Hormontherapie**

60 Prozent aller bösartigen Tumoren bei Frauen vor den Wechseljahren und 75 Prozent der bösartigen Tumoren bei Frauen nach den Wechseljahren haben Hormonrezeptoren. Das hat zur Folge, dass die Tumoren unter dem Einfluss von Hormonen verstärkt wachsen. Diese Hormonabhängigkeit von Krebszellen ist der Ansatzpunkt der (Anti-)Hormontherapie: Körpereigene Hormone wie das weibliche Geschlechtshormon Östrogen werden ausgeschaltet, um die Ausbreitung eines Tumors zu hemmen. Die endokrine Therapie, auch Anti-Hormontherapie genannt, wird alleine oder in Kombination mit anderen Therapien sowohl im adjuvanten als auch palliativen Stadium der Brustkrebsbehandlung eingesetzt.

Ob ein Tumor über Hormonrezeptoren verfügt, wird durch eine histologische Untersuchung geklärt. Das Ausmaß der Hormonempfindlichkeit gilt heute als wichtiges Kriterium für die Planung einer Behandlung. In diesem Fall kann ein so genannter „Hormonentzug“ unter Umständen die Ausdehnung des Tumors eindämmen. Aromatasehemmer können die Bildung von Östrogen unterbinden, indem sie das dazu erforderliche Enzym Aromatase hemmen.

## Details zur Studie

Die Studie 12 der *Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group* (ABCSCG) ist eine offene, multizentrische Phase III-Studie mit 1.803 prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom im Stadium I oder II und zehn oder weniger befallenen axillären Lymphknoten. Die Patientinnen wurden nach kurativer Operation in die Studie eingebracht und erhielten eine Behandlung mit Goserelin zwecks Unterdrückung der Ovarialfunktion. Sie wurden einer von vier Therapiegruppen zugewiesen: 1. Anastrozol plus Zoledronat; 2. Anastrozol alleine; 3. Tamoxifen plus Zoledronat ; 4. Tamoxifen alleine. Die Behandlung dauerte drei Jahre und der mediane Nachbeobachtungszeitraum zusätzliche zwei Jahre.

Für Rückfragen: Mag. Brigitte Grobbauer, ABCSCG-Public Relations, T: 0664/5440807,  
E-Mail: [gitti.grobbauer@abcsbg.at](mailto:gitti.grobbauer@abcsbg.at)

**EMBARGOED FOR RELEASE**

**UNTIL EARLIER OF: START OF PRESS BRIEFING OR START OF SCIENTIFIC SESSION**

See attached summaries for exact times

A

CONTACT: Annual Meeting News Room  
312-949-3200

ASCO Media Information Line  
212-584-5010

**-- PRESS BRIEFING SATURDAY, MAY 31, 9:00 AM CDT --**

**ADVANCES IN BREAST CANCER TREATMENT**

**-- Anti-Bone-Loss Drug Reduces Recurrence Risk in Early Breast Cancer Patients; Bevacizumab with Docetaxel Slows Cancer Growth in Patients Newly Diagnosed with Advanced Breast Cancer --**

S

*Chicago, IL*— Plenary and late-breaking studies that advance the treatment of both early and advanced breast cancer were released today at a press briefing at the 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO).

“We have a multitude of therapies for women with breast cancer, but continue to need new treatments that are more effective and have fewer side effects,” said Eric Winer, MD, professor of medicine at Harvard Medical School, director of the Breast Oncology Center at Dana-Farber Cancer Institute and moderator of the press briefing. “Our goal is to prevent recurrence and prolong survival for patients with early-stage breast cancer, and control disease and improve survival for patients with advanced disease.”

C

Study findings include:

- A plenary study found that giving zoledronic acid (Zometa), a drug used to treat bone metastases and recently approved to treat osteoporosis, to premenopausal women undergoing ovarian suppression and hormone therapy significantly reduces the risk of recurrence in early-stage breast cancer.
- A late-breaking study found that adding bevacizumab (Avastin) to docetaxel (Taxotere) slows disease progression for patients newly diagnosed with locally advanced or metastatic breast cancer. This study adds to previous findings on bevacizumab for treating breast cancer.

O

The press briefing also highlighted research on the effectiveness of chemotherapy after surgery for older women with early-stage breast cancer (a summary will be provided on site). The study suggests that standard adjuvant chemotherapy is effective in older women and cannot be replaced by the entirely oral chemotherapy agent, capecitabine. The study is important since little data exist on the effects of adjuvant chemotherapy in older women,

and physicians have little guidance about whether chemotherapy may do more harm than good in this population.

*For consumer-oriented information on these studies and more than 120 cancer types and cancer-related syndromes, please refer your readers to ASCO's oncologist-vetted patient website, [www.cancer.net](http://www.cancer.net)*

**This study is embargoed for release until Saturday, May 31 at 9:00 AM (CDT)**

**PLENARY PRESENTATION  
SUNDAY, JUNE 1, 1:00 PM (CDT)  
N HALL B1**

**Lead Author: Michael Gnant, MD  
Medical University of  
Vienna  
Vienna, Austria**

### **Zoledronic Acid Reduces Recurrence in Women with Early-Stage Breast Cancer Undergoing Hormone Therapy**

Researchers report that zoledronic acid (Zometa), a drug used to treat bone metastases and recently approved to treat osteoporosis, also lowers the risk of breast cancer recurrence in premenopausal patients with early-stage disease who have undergone surgery and are receiving ovarian suppression and hormone therapy. All women in this multicenter phase III trial had cancer that was estrogen-receptor- or progesterone-receptor-positive.

Recent studies have shown that zoledronic acid, a bisphosphonate drug, can reduce bone loss caused by cancer treatments. Preclinical research suggested the drug might also have an anticancer effect.

“It’s very exciting to find that in addition to preventing bone loss in women undergoing adjuvant endocrine therapy for breast cancer, zoledronic acid can also reduce the likelihood that breast cancer will return in some women,” said Michael Gnant, MD, a professor of surgery at the Medical University of Vienna, the president of the Austrian Breast and Colorectal Cancer study group, and the study’s lead author. “Future research will focus on optimizing the administration schedule and the dose, and determining which patients will benefit the most from treatment with zoledronic acid.”

The study enrolled 1,803 patients who were undergoing drug-induced ovarian suppression (using goserelin), who previously had surgery to remove the primary tumor and whose cancer had spread to ten or fewer lymph nodes. The study had four arms: treatment with the hormone therapies tamoxifen or anastrozole, with or without zoledronic acid. Tamoxifen is given as a standard adjuvant treatment after surgery in both pre- and post-menopausal women who have hormone-responsive tumors. Anastrozole also is approved for hormone-responsive tumors, but only in post-menopausal women, a condition that ovarian suppression with goserelin simulates.

The study’s primary endpoint was disease-free survival — the length of time after treatment in which no disease is found. After a median follow-up of 60 months, the researchers found that hormone therapy plus zoledronic acid reduced the risk of relapse by 35 percent compared with hormone therapy alone. They did not find a significant difference between the two hormone therapies. The treatment was well tolerated in all four groups and there were no unexpected side effects.

#### **Abstract # LBA4**

**Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer: First efficacy results from ABCSG-12.** M. Gnant, B. Mlineritsch, W. Schippinger, G. Luschin-Ebengreuth, S. Poestlberger, C. Menzel, R. Jakesz, E. Kubista, C. Marth, R. Greil

**Background:** Zoledronic acid (ZOL) has demonstrated antitumor and antimetastatic activity in preclinical and early clinical studies. The Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12 (ABCSG-12) examined the efficacy of ovarian suppression using the gonadotropin-releasing hormone analogue goserelin in combination with anastrozole (ANA) or tamoxifen (TAM) ± ZOL in premenopausal women with endocrine-responsive breast cancer (BC).

**Methods:** 1801 premenopausal women with endocrine-responsive BC were randomized to goserelin (3.6 mg q 28 d SC) and TAM (20 mg/d PO) ± ZOL (4 mg IV q 6 mo) or goserelin and ANA (1 mg/d PO) ± ZOL for 3 yr. Primary endpoint was disease-

free survival (DFS) for both the comparison of TAM vs ANA and ZOL vs no ZOL, respectively. Relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) were secondary endpoints. Exploratory endpoints included bone-metastases-free survival and safety.

**Results:** With median follow-up of 60 mo (March 31, 2008), 137 (7.6%) DFS events and 42 (2.3%) deaths have occurred. There was no significant difference in DFS between patients who received TAM alone vs ANA alone (HR = 1.10 [95% CI = 0.79, 1.54];  $P = .59$ ). However, endocrine therapy plus ZOL significantly reduced the risk of DFS events by 36% compared with endocrine therapy alone (HR = 0.64 [0.46, 0.91];  $P = .01$ ). The addition of ZOL significantly reduced the risk of RFS events by 35% (HR = 0.65 [0.46, 0.92];  $P = .015$ ) compared with endocrine therapy alone. For OS, there was a nonsignificant trend favoring ZOL treatment (HR = 0.60 [0.32, 1.11];  $P = .10$ ). Treatment was generally well tolerated among the 4 groups and consistent with known safety profiles of the drugs.

**Conclusions:** There was no significant difference in DFS between TAM and ANA. The addition of ZOL (4 mg q 6 mo) to adjuvant endocrine therapy significantly prolonged DFS and RFS compared with adjuvant endocrine therapy alone in premenopausal women with endocrine-responsive BC. This large clinical trial demonstrates that the antitumor activity of adjuvant ZOL improves outcomes beyond the effect of endocrine therapy alone.

**Disclosures for Research Team:** Consultant or advisory role for Astra Zeneca and Austria Nova; Honoraria from Astra Zeneca, Novartis, Pfizer and Roche; Other remuneration from Amgen, Astra Zeneca, Novartis and Roche.

**This study is embargoed for release until Saturday, May 31 at 9:00 AM (CDT)**

**ORAL PRESENTATION  
SUNDAY, JUNE 1, 8:00 AM (CDT)  
E HALL D1**

**Lead Author: David Miles, MD  
Mount Vernon Cancer  
Centre  
London, UK**

### **Bevacizumab Slows Cancer Growth in Patients Newly Diagnosed with Advanced Breast Cancer**

A large, international trial has shown that adding the targeted therapy bevacizumab (Avastin) to the chemotherapy drug docetaxel (Taxotere) slows disease progression in patients without prior chemotherapy for locally advanced or metastatic breast cancer. Bevacizumab targets the blood vessels that feed tumors and is known as an antiangiogenic drug.

Previous studies have shown that adding bevacizumab to paclitaxel (Taxol, a taxane chemotherapy agent similar to docetaxel) for patients with metastatic breast cancer doubles progression-free survival. This is the first phase III trial to evaluate bevacizumab in combination with docetaxel, a drug that is used much more commonly in Europe, Asia, and Australia, while paclitaxel is used more often in the United States. In February, the U.S. Food and Drug Administration approved bevacizumab in combination with paclitaxel for the treatment of newly diagnosed metastatic breast cancer; the drug was previously approved to treat colorectal cancer.

“This study shows the antiangiogenic approach to treating breast cancer is effective, regardless of which taxane drug it is combined with,” said David Miles, MD, a professor and medical oncologist at the Mount Vernon Cancer Centre and the study’s lead author. “We found it does not add a great deal to the toxicity of chemotherapy, which should be reassuring to physicians recommending this course of treatment.”

In the current study, the AVADO trial, 736 patients were randomized among three arms: placebo plus docetaxel, a higher dose of bevacizumab (15 mg/kg) plus docetaxel, and a lower dose of bevacizumab (7.5 mg/kg) plus docetaxel. The higher dose was the standard that was established in earlier breast cancer studies; the lower dose was the standard used to treat colorectal cancer.

After a median follow-up of 11 months, investigators found that patients in the low-dose group were 21 percent less likely to have their disease progress, compared with those who received docetaxel alone. Patients in the high-dose group were 28 percent less likely to have their disease progress compared with those who received docetaxel only. The percentage of patients who had their tumors shrink was 44.4 percent in the placebo plus docetaxel group, 55.2 percent in the low-dose bevacizumab group, and 63.1 percent in the high-dose group. Because of the number of patients in the trial, it was not possible to statistically compare the two doses with each other.

Patients in the two bevacizumab groups had a slightly higher rate of severe side effects: 74.8 percent in the low-dose group and 74.1 percent in the high-dose group, compared with 67.0 percent in the docetaxel-alone group. The most common side effect attributed to bevacizumab was high blood pressure, which was treatable with medication. Severe bowel perforation, a toxicity seen in some other bevacizumab trials, occurred in few patients: two patients in the placebo arm, and one patient in each of the experimental arms.

**Abstract # LBA1011<sup>^</sup>**

**Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO.**

D. Miles, A. Chan, G. Romieu, L. Y. Dirix, J. Cortes, X. Pivot, P. Tomczak, T. Taran, N. Harbeck, G. G. Steger

**Background:** BV (Avastin®), an anti-angiogenic monoclonal antibody that prevents the biologic activity of VEGF, significantly improves overall (OS) and/or progression-free survival (PFS) in four tumour types. In patients with mBC, the phase III study E2100 demonstrated that BV in combination with paclitaxel as 1st-line therapy resulted in superior PFS compared with paclitaxel alone (hazard ratio [HR] = 0.48 as per independent review). The AVADO study investigated the combination of BV and D as first-line therapy in patients with locally recurrent or mBC.

**Methods:** This randomised, double-blind phase III study compared D 100mg/m<sup>2</sup> plus PL with D plus either BV 7.5mg/kg or BV 15mg/kg. D was administered q3w for up to 9 cycles. BV/PL was administered q3w until disease progression or unacceptable toxicity. The 1° endpoint was PFS, with 2° endpoints of OS, time to treatment failure, best overall response, duration of response, and safety. Key eligibility criteria were HER2-negative, inoperable locally recurrent or mBC; no prior chemotherapy for advanced disease; ECOG PS 0-1; adequate LVEF, and no CNS metastases. Statistical assumptions: 80% power for a 2-sided unstratified logrank test to detect a HR for PFS of 0.7, for each BV arm compared with the PL arm (overall  $\alpha=5\%$ ).

**Results:** March 2006 to April 2007, 736 patients in 24 countries were randomised. With median follow-up of ~11 months PFS was statistically significantly superior for both BV containing arms compared with D alone. ORR was superior in both combination arms relative to D alone. OS is immature due to short follow up.

**Conclusions:** Both doses of BV in combination with D significantly improved PFS and RR compared with D alone. BV added limited incremental toxicity relative to control. Safety results were comparable on the two BV arms and the overall findings did not reveal any new safety signals.

		D + PL	D + BV 7.5mg/kg	D + BV 15mg/kg
All randomised patients (n)		241	248	247
PFS	Unstratified HR vs D + PL (95% CI) p-value (log-rank test)*		0.79 (0.63, 0.98) 0.0318	0.72 (0.57, 0.90) 0.0099
	Stratified HR vs D + PL† (95% CI) p-value (log-rank test)*		0.69 (0.54, 0.89) 0.0035	0.61 (0.48, 0.78) 0.0001
Response rate (CR + PR) (%)‡ p-value vs D + PL		44.4 -	55.2 0.0295	63.1 0.0001
Safety population (n)		233	250	247
Grade ≥3 adverse events (%)		67.0	74.8	74.1
Grade ≥3 hypertension (%)		1.3	0.4	3.2
Grade ≥3 arterial thromboembolic events (%)		0.4	-	-
Grade ≥3 GI perforation (%)		0.9	0.4	0.4
Grade ≥3 CHF (%)		-	0.8	-
Grade ≥3 febrile neutropenia (%)		12.0	15.2	16.6
Any grade 5 adverse event (up to 21 days after last dose) (%)		2.6	1.6	1.6
*p-values adjusted for multiple testing				
†pre-specified stratified analysis with censoring for additional anti-neoplastic therapy that started prior to disease progression				
‡in patients with measurable disease at baseline (n = 614; D + PL: 207; D + BV 7.5mg/kg: 201; D + BV 15.0mg/kg: 206)				

**Disclosures for Research Team:** Consultant or advisory role for Roche and sanofi-aventis; Employment or leadership position for Roche; Honoraria from Roche and sanofi-aventis; Research funding from Roche; Stock ownership in Roche; Other remuneration from Roche and sanofi-aventis.

Abstracts published or presented pursuant to an exception to the ASCO Conflict of Interest Policy are indicated with a caret (^).

\* \* \*

Moderator Dr. Winer made the following disclosures: Nothing to disclose.

**ATTRIBUTION TO THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY MEETING IS REQUESTED IN ALL NEWS COVERAGE.**

###

ASCO is the world's leading professional organization representing physicians who care for people with cancer. With more than 25,000 members, ASCO is committed to improving cancer care through scientific meetings, educational programs and peer-reviewed journals. For ASCO information and resources, visit [www.asco.org/presscenter](http://www.asco.org/presscenter). Patient-oriented cancer information is available at [www.cancer.net](http://www.cancer.net).

**Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer: First efficacy results from ABCSG-12.**

**Sub-category:** [Adjuvant Therapy](#)

**Category:** Breast Cancer--Local-Regional and Adjuvant Therapy

**Meeting:** [2008 ASCO Annual Meeting](#)

**Abstract No:** LBA4

**Citation:** *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA4)

**Author(s):** M. Gnant, B. Mlineritsch, W. Schippinger, G. Luschin-Ebengreuth, S. Poestlberger, C. Menzel, R. Jakesz, E. Kubista, C. Marth, R. Greil, On behalf of the ABCSG

**Abstract:** Background: Zoledronic acid (ZOL) has demonstrated antitumor and antimetastatic activity in preclinical and early clinical studies. The Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12 (ABCSG-12) examined the efficacy of ovarian suppression using the gonadotropin-releasing hormone analogue goserelin in combination with anastrozole (ANA) or tamoxifen (TAM) ± ZOL in premenopausal women with endocrine-responsive breast cancer (BC). Methods: 1,801 premenopausal women with endocrine-responsive BC were randomized to goserelin (3.6 mg q 28 d SC) and TAM (20 mg/d PO) ± ZOL (4 mg IV q 6 mo) or goserelin and ANA (1 mg/d PO) ± ZOL for 3 yr. Primary endpoint was disease-free survival (DFS) for both the comparison of TAM vs ANA and ZOL vs no ZOL, respectively. Relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) were secondary endpoints. Exploratory endpoints included bone-metastases-free survival and safety. Results: With median follow-up of 60 mo (March 31, 2008), 137 (7.6%) DFS events and 42 (2.3%) deaths have occurred. There was no significant difference in DFS between patients who received TAM alone vs ANA alone (HR = 1.10 [95% CI = 0.79, 1.54]; *P* = 0.59). However, endocrine therapy plus ZOL significantly reduced the risk of DFS events by 36% compared with endocrine therapy alone (HR = 0.64 [0.46, 0.91]; *P* = 0.01). The addition of ZOL significantly reduced the risk of RFS events by 35% (HR = 0.65 [0.46, 0.92]; *P* = 0.015) compared with endocrine therapy alone. For OS, there was a nonsignificant trend favoring ZOL treatment (HR = 0.60 [0.32, 1.11]; *P* = 0.10). Treatment was generally well tolerated among the 4 groups and consistent with known safety profiles of the drugs. Conclusions: There was no significant difference in DFS between TAM and ANA. The addition of ZOL (4 mg q 6 mo) to adjuvant endocrine therapy significantly prolonged DFS and RFS compared with adjuvant endocrine therapy alone in premenopausal women with endocrine-responsive BC. This large clinical trial demonstrates that the antitumor activity of adjuvant ZOL improves outcomes beyond the effect of endocrine therapy alone.

## **Die ABCSG-12-Studie – Österreichs Beitrag zum Weltstandard bei Brust- und Darmkrebs**

*Die österreichische Forschungsgesellschaft ABCSG (Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group) besteht seit mehr als zwei Jahrzehnten und hat sich auf klinische Studien zum Mammakarzinom und zum Kolorektalen Karzinom spezialisiert. Die Ergebnisse ihrer Forschungsarbeiten finden international Beachtung.*

Durchgeführt werden die wissenschaftlichen Untersuchungen von 700 Ärztinnen und Ärzten an rund 100 Zentren in ganz Österreich, die auf Brust- und Darmkrebs spezialisiert sind. Besonderer Wert gelegt wird dabei auf die Zusammenarbeit von ÄrztInnen aus allen Fachdisziplinen, die sich mit Brust- oder Darmkrebs auseinandersetzen, wie Chirurgie, Radiotherapie, internistische Onkologie, Radiologie, Gynäkologie, Histopathologie, Psychoonkologie und Rehabilitationstherapie.

Bemerkenswert sind nicht nur die Resultate der Forschungsarbeiten, sondern auch die Erfolge bei der Randomisierung von Patientinnen und Patienten, die bereit sind, an den klinischen Studien teilzunehmen. Der Präsident der ABCSG, Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant von der Medizinischen Universität Wien (MUW), Univ. Klinik für Chirurgie: „Mittlerweile beteiligen sich mehr als 17.000 krebskranke Frauen und Männer an unseren Studienprojekten.“ Die ABCSG ist damit in der Lage, ähnlich große klinische Studien durchzuführen wie Deutschland und Großbritannien. Österreich verfügt – gemessen an der Einwohnerzahl – über die europaweit größte Zahl an StudienteilnehmerInnen.

Die Forschungsarbeiten sind außerordentlich praxisnah. Das zeigt sich unter anderem daran, dass drei von vier Studienresultaten der ABCSG als neue Therapieformen standardmäßig weitergeführt werden und die Heilungs- und Überlebenschancen der Brustkrebspatientinnen deutlich verbessern.

Einige Beispiele für aktuelle wissenschaftliche Arbeiten der ABCSG:

**Überlebenschancen für junge Patientinnen deutlich verbessert**

Die Studiengruppe konnte mit ABCSG-12 nachweisen, dass das Bisphosphonat Zoledronat das Rückfallrisiko bei Frauen mit frühem Brustkrebs, die eine Antihormontherapie erhalten, reduziert. Im Vergleich zu einer ausschließlichen Antihormontherapie verbessern sich die Aussichten, Rezidive zu verhindern, um 35 Prozent. Über 98 Prozent dieser Brustkrebspatientinnen sind 5 Jahre nach der Diagnose noch am Leben, auch ohne adjuvante Chemotherapie.

### **Verlängerung der Standardtherapie**

Im Rahmen der S.A.L.S.A.-Studie wird geprüft, ob die derzeitige, fünf Jahre dauernde endokrine Therapie für postmenopausale hormonrezeptorpositive Brustkrebspatientinnen nicht zu kurz ist. Die Therapiedauer wird deshalb verlängert. Als Wirksubstanz wird je nach Versuchsgruppe zwei oder fünf Jahre lang der Aromatasehemmer Anastrozol eingesetzt. Insgesamt werden die Patientinnen zehn Jahre lang beobachtet.

### **Osteoporose-Risiko senken**

Wesentliche Erkenntnisse ergeben sich im Zusammenhang mit dem Osteoporose-Risiko bei prämenopausalen Patientinnen, das sich durch die Therapie mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern erhöht. Im Subprotokoll von ABCSG-12 konnte gezeigt werden, dass der Knochendichteverlust durch die Gabe des Bisphosphonates Zoledronat verhindert werden kann. Im Rahmen der Studie ABCSG-18 steht nunmehr der Anti-RANKL-Antikörper Denosumab im Mittelpunkt des Forschungsinteresses. Es gibt deutliche Hinweise, dass durch seine Anwendung das Auftreten klinisch symptomatischer Frakturen bei postmenopausalen Patientinnen vermieden werden kann.

### **Individualisierung der Therapie**

Eine Individualisierung der Therapie bei Brustkrebs ist das Ziel der neuen klinischen Studie ABCSG-25. Die betroffenen Frauen erhalten am Beginn der Therapie die Wirkstoffe Epirubicin und Cyclophosphamid und werden anschließend nach einer dreiwöchigen Pause mit dem Wirkstoff Docetaxel behandelt. Die jeweilige Dosis wird an Veränderungen des Blutbildes angepasst, die von der Behandlung ausgelöst werden. In der Kontrollgruppe (derzeitiger Goldstandard) erhalten dagegen alle Patientinnen eine Standard-Chemotherapie ohne Anpassung an individuelle Laborwerte.

### **Einheitlicher Behandlungsstandard für Mastdarmkrebs**

Zu ihrem zweiten Schwerpunkt, dem Kolorektalen Karzinom, hat die ABCSG einen für ganz Österreich einheitlichen Behandlungsstandard für Mastdarmkrebs erarbeitet. Innerhalb der Studiengruppe wurde eine eigene Task Force gebildet, die sich speziell mit Forschungsarbeiten zu diesem Karzinom befasst.

### **Verbesserte Behandlung im Frühstadium**

Aktuell wird mit der ABCSG-Studie C06 nach Möglichkeiten einer Verbesserung der Therapie von Darmkrebs im Frühstadium gesucht. PatientInnen im Frühstadium der Krankheit erhalten nach der

operativen Entfernung des Tumors zusätzlich zur standardmäßig eingesetzten Chemotherapie Infusionen mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab. Er blockiert das Wachstum von Blutgefäßen in den Tumorzellen, wodurch die Gefahr von Rezidiven deutlich reduziert wird.

Weitere Informationen über die österreichische Studiengruppe und ihre Studien unter [www.abcsrg.at](http://www.abcsrg.at) oder [www.abcsrg.org](http://www.abcsrg.org).

**Für Rückfragen:**

**Mag. Brigitte Grobbauer**

ABC SG-Public Relations

Tel +43 664 5440807

[gitti.grobbauer@abcsrg.at](mailto:gitti.grobbauer@abcsrg.at)

## Für Novartis Oncology steht der Patient im Mittelpunkt der Bisphosphonattherapie

*Novartis Oncology setzt sich für die bestmögliche Therapie für Krebspatienten ein. Die Wissenschaftler der zweitgrößten Geschäftseinheit von Novartis Pharma entwickeln seit Jahrzehnten wirksame Therapien gegen Knochenmetastasen, die bei allen Tumoren auftreten können. Mit Pamidronat (Aredia®) in den 90ern und der Weiterentwicklung Zoledronsäure (Zometa®) kamen dabei zwei Wirkstoffe zur Marktreife, die nicht nur gefährliche Skelettkomplikationen wie pathologische Frakturen, Wirbelsäulen-kompressionen oder eine lebensbedrohliche Hyperkalzämie verhindern, sondern auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessern.*

*Seit der Zulassung im Jahr 2002 wurden über 2 Millionen Patienten mit Zometa behandelt. Damit ist das Medikament weltweit das meistverschriebene Bisphosphonat und als Goldstandard in über 60 Ländern in der Behandlung von Knochenmetastasen etabliert. Zometa zeigt eine einzigartige Wirksamkeit bei allen Formen von Knochenmetastasen (osteolytische, osteoblastische und gemischte Metastasen) und wird erfolgreich bei Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom, Multiplem Myelom sowie bei allen anderen Tumoren mit Knochenmetastasen eingesetzt.*

### Schmerzhafte und lebensgefährdende Skelettkomplikationen

Knochenmetastasen zerstören das physiologische Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau, wodurch der Knochen instabil wird. Dadurch steigt die Gefahr für den betroffenen Patienten, eine Skelettkomplikationen wie z.B. pathologische Frakturen, Wirbelsäulenkompressionen oder eine Hyperkalzämie zu erleiden. Bis zu 88 Prozent der betroffenen Patienten leiden zudem an den daraus resultierenden Schmerzen<sup>1</sup>, was zu einer Reduktion der physischen, funktionalen und emotionalen Lebensqualität führt<sup>2</sup>. Eine Untersuchung von Männern mit Prostatakarzinom zeigte, dass Patienten ohne Zoledronsäure-Applikation doppelt so häufig Wirbelsäulenkompressionen entwickeln als Patienten mit Zoledronsäure-Therapie (8% vs. 4%)<sup>3</sup>. Die Folge dieser Komplikation ist eine Quetschung des Rückenmarks mit Schmerzen bis hin zu Lähmungserscheinungen. Des Weiteren beeinflussen Skelettkomplikationen die Überlebensrate. Die Studie von Oefelein et al. demonstrierte sehr ein-

<sup>1</sup> Berrutti A, et al. J Urol 2000; 164: 1248-1253

<sup>2</sup> Weinfurt K, et al. Ann Oncol. 2002;13(suppl 5). Abstract 168

<sup>3</sup> Saad et al., J Natl. Canc. Inst. 2004;96:879-882

drücklich, dass Patienten mit Frakturen eine über 3 Jahre verkürzte Überlebenszeit aufwiesen im Vergleich zu Patienten ohne Frakturen.<sup>4</sup>

### **Die Entwicklung von Zometa**

Zoledronsäure wurde Ende der 80-er Jahre von Dr. Knut Jaeggi, einem Chemiker des damaligen Pharmaunternehmens Ciba, synthetisiert. 1993 startete die erste klinische Studie. Im Jahr 1997 trat Zoledronsäure in die Phase II/III zur Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie ein, ein Jahr später in die Phase III für die Behandlung von Knochenmetastasen. Im Jahr 2001 erhielt Zometa die europäische Zulassung zur Behandlung der Hyperkalzämie, seit 2002 ist das Medikament zur Prävention von tumorinduzierten Skelettkomplikationen bei allen Tumoren zugelassen. Zometa wird bei Knochenmetastasen aller Tumoren und insbesondere bei den häufigsten Krebsarten, dem Mamma- und Prostatakarzinom, sowie beim Multiplen Myelom, eingesetzt. Inzwischen ist Zometa in 65 Ländern zugelassen. Bereits mit Aredia<sup>®</sup>, dem Vorgängerpräparat von Zometa, zeigte Novartis Pharma und seine Vorgängerfirmen ihr hohes Engagement im Bereich der Bisphosphonat-Therapie.

Zometa wird zur Prävention von Skelettkomplikationen bei allen Tumoren eingesetzt. Das Präparat besitzt als einziges Amino-Bisphosphonat die Zulassung zur Behandlung von Skelettkomplikationen bei Patienten mit Prostatakarzinom, die vor allem durch osteoblastische Metastasen verursacht werden.

### **Zometa erfüllt Bedürfnisse der Patienten**

Mit über 2 Millionen Krebspatienten ist Zometa das meistverschriebene Bisphosphonat weltweit, alle 13 Sekunden erhält ein Patient eine Zometa-Infusion. Neben dem breiten Indikationsspektrum des Medikaments ist dafür vor allem eine konsequente Ausrichtung von Novartis Oncology an den Bedürfnissen der Patienten verantwortlich. Zometa reduziert bei einer hohen Zahl an Patienten nicht nur Skelettkomplikationen wie pathologische Frakturen oder Wirbelsäulenkompressionen, sondern verringert auch die Schmerzen der Betroffenen. So hatte sich in einer Studie von Kretzschmar et al. die Schmerzintensität signifikant vermindert ( $p < 0,0001$ ) und erreichte ein stabiles Plateau mit einer relativen Schmerzreduktion um 37 Prozent.<sup>5</sup>

Zoledronsäure hat zudem keine Wechselwirkungen mit gleichzeitiger Chemo-, Strahlen- oder Hormontherapie. Es konnte sich in der Praxis bewähren und wurde durch breit angelegte, internationale Studien mit hohen Patientenzahlen untersucht. Die Wirksamkeit von Zometa bestätigte sich dabei nicht nur im Vergleich zu Placebo, sondern beim Mammakarzinom und Multiplen Myelom auch im Vergleich zu Pamidronat, dem damaligen Standard in der Bisphosphonattherapie. Das relative Risiko für eine Skelettkomplikation wurde im Vergleich zu Pamidronat unter Zoledronsäure noch ein-

---

<sup>4</sup> Oefelein MG, et al. J Urol 2002;168: 1005-1007

<sup>5</sup> Kretzschmar A, et al. Proc ESMO 2004, 848a

mal um insgesamt 20 Prozent reduziert. Kam es zu einer Skelettkomplikation, trat diese im Median signifikant später auf, unter Pamidronat nach 174 Tagen, unter Zoledronsäure erst nach 310 Tagen.<sup>6</sup>

Ein weiterer Vorteil des Medikaments ist die patientenfreundliche kurze und einfache Infusion über mindestens 15 Minuten alle drei bis vier Wochen. Die komplizierte tägliche Einnahme eines oralen Bisphosphonats mit möglichen gastrointestinalen Störungen entfällt und die wichtige Compliance der Patienten wird durch den regelmäßigen Arztbesuch abgesichert. Auch gegenüber anderen intravenös verabreichten Bisphosphonaten, die wie Pamidronat mindestens zwei Stunden und länger infundiert werden müssen, bevorzugen Patienten Zoledronsäure. In einer Umfrage sprachen sich 128 der 144 befragten Frauen (89 Prozent) für eine Therapie mit Zoledronsäure aus, nur 7 Prozent für Pamidronat (4 Prozent hatten keine Präferenz).<sup>7</sup>

### **Die Zukunft von Zometa**

Novartis Oncology investiert weiterhin in die Bisphosphonat-Forschung und unterstützt mit über 130 wissenschaftlichen Studien weltweit zirka 50.000 Patienten. Im Fokus der Forschung steht insbesondere die antitumoröse Wirkung der Zoledronsäure. Der Einsatz von Zoledronsäure zur Verhinderung von Metastasen wird schon seit Längerem diskutiert, erste vielversprechende Ergebnisse wurden bereits in verschiedenen Studien erzielt. So wiesen Rack et al. eine potenzielle antineoplastische Wirkung der Zoledronsäure bei Brustkrebspatientinnen mit persistierenden isolierten Tumorzellen im Knochenmark nach.<sup>8</sup> Der Einsatz von Zoledronsäure zur Verhinderung von Knochenmetastasen wird zudem in nationalen und internationalen, multizentrischen Studien, wie z.B. der ZEUS-Studie bei mehr als 1.000 Patienten mit Prostatakarzinom oder der AZURE-Studie bei Patientinnen mit Brustkrebs intensiv erforscht.

Somit unterstützt Novartis Oncology mit einer innovativen und hochwirksamen Bisphosphonattherapie auch weiterhin Krebspatienten im Kampf gegen Tumorerkrankungen und deren Knochenmetastasen.

### **Über Zometa**

Zometa (Zoledronsäure) ist ein hochpotentes Amino-Bisphosphonat und zur Behandlung von Knochenmetastasen bei allen Tumoren zugelassen. Es reduziert Skelettkomplikationen und damit einhergehende Schmerzen bei allen soliden Tumoren und ermöglicht damit den betroffenen Patienten eine höhere Lebensqualität. Zometa ist zur Prävention skelettbezogener Komplikationen, wie pathologische Frakturen, Wirbelsäulenkompressionen, Bestrahlung oder Operation bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen bei allen Tumorentitäten zugelassen. Es wird zudem für die Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie eingesetzt.

---

<sup>6</sup> Rosen LS, et al. Cancer 2003;100: 36-43

<sup>7</sup> Chern et al., Support Care Cancer 2004

<sup>8</sup> Rack B, et al. Dtsch Med Wochenschr 2008;133: 285-289

Homepage: [www.zometa.de](http://www.zometa.de), Patientenwebsite: [www.knochenstark.de](http://www.knochenstark.de)

## **Eine große Studienlandschaft zeigt die hohe Wirksamkeit von Zoledronsäure**

*Zum Behandlungsregime bei Patienten mit Knochenmetastasen gehört neben der tumorspezifischen systemischen Therapie auch eine essenzielle knochenspezifische Therapie mit Bisphosphonaten. Da Bisphosphonate die Anzahl der Osteoklasten verringern, deren Adhäsion und Aktivität am Knochen reduzieren und direkt den metastasenbedingten Knochenabbau hemmen, sind sie in den geltenden Leitlinien zur Behandlung von Tumorpatienten gelistet.*

*Die Wirksamkeit einer Bisphosphonat-Therapie wird über die Reduktion von Skelettkomplikationen, zu denen pathologische Frakturen, Wirbelsäulenkompressionen, Bestrahlung, Operation am Knochen oder tumorinduzierte Hyperkalzämie zählen, definiert. Zoledronsäure (Zometa®) ist ein Amino-Bisphosphonat und bei Knochenmetastasen aller Tumoren zugelassen. In einer Vielzahl klinischer Studien demonstrierte Zoledronat seine Wirksamkeit bei Skelettkomplikationen.*

Zoledronsäure ist zur Prävention von Skelettkomplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen sowie zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie zugelassen. In Deutschland werden tausende Patienten mit metastasiertem Mamma- oder Prostatakarzinom mit Zoledronsäure behandelt. Zoledronsäure ist zudem beim Multiplen Myelom sowie bei allen anderen Tumoren mit Knochenmetastasen zum Schutz vor Skelettkomplikationen essenziell im Therapieregime verankert.

### **Spezieller Wirkmechanismus auf Osteoklasten und Osteoblasten**

Zoledronsäure lagert sich an die Knochenoberfläche an und sorgt durch seine sehr hohe Wirksamkeit für eine Stabilisierung des Knochens. Es bindet mit hoher Affinität an die Calcium-Phosphat-Kristalle der Knochenmatrix und wird von den aktiven Osteoklasten aufgenommen. Die aufgenommene Substanz interagiert mit der Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase (FPP), einem Enzym des lebensnotwendigen Mevalonatzyklus, und blockiert diesen Zyklus, wodurch die Osteoklasten absterben. Die Produkte dieses Stoffwechselweges sind essenziell für die Funktion der wichtigen Signalmoleküle in der Zelle. Eine Blockierung des Mevalonatzyklus führt somit unweigerlich zu einem Funktionsverlust der Osteoklasten und induziert letztlich deren Zelltod. Somit wird die Knochenresorption aufgrund der Abnahme der Osteoklastenzahl stark vermindert. Zoledronsäure greift zusätzlich auch in die Reifung der Osteoklasten ein; dadurch können sich die Vorläuferzellen nicht zu

Osteoklasten ausdifferenzieren. Auf diese Weise wird zusätzlich die Knochenbilanz positiv beeinflusst, da weniger reife Osteoklasten zur Verfügung stehen.

Darüber hinaus hat Zoledronsäure eine effektive und durch Studien belegte Wirkung auf Osteoblasten. Die Funktion von Osteoklasten und Osteoblasten ist aneinander gekoppelt. So steuern die Osteoklasten über Botenstoffe die Proliferation und Ausreifung der Osteoblasten. Werden die Osteoklasten durch Zoledronsäure gehemmt, verhindert dies auch die Reifung von Osteoblasten. Zoledronsäure bewirkt somit eine Unterbrechung des *Circulus vitiosus* zwischen Knochenabbau und Tumorprogression.

### **Starke Wirksamkeit bei allen Tumoren**

Zoledronsäure verringerte im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen die Anzahl der jährlichen Skelettkomplikationen von 1,1 (Placebo) auf 0,63 und damit um 41 Prozent ( $p = 0,019$ ).<sup>1</sup> Die hohe Wirksamkeit von Zoledronsäure bestätigte sich nicht nur im Vergleich mit Placebo, sondern auch in einer randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie mit dem Bisphosphonat Pamidronat. Die Studie wurde bei Patienten mit Mammakarzinom bzw. Multiplem Myelom durchgeführt. Das relative Risiko für eine Skelettkomplikation wurde unter Zoledronsäure um insgesamt 20 Prozent reduziert. Kam es zu einer Skelettkomplikation, trat diese im Median signifikant später auf, unter Pamidronat nach 174 Tagen, unter Zoledronsäure nach 310 Tagen.<sup>2</sup> In einer weiteren Untersuchung bei Tumorpatienten mit verschiedenen Entitäten erreichte Zoledronsäure eine deutliche Schmerzreduktion. Innerhalb von 2 Wochen hatte sich die Schmerzintensität bereits signifikant vermindert ( $p < 0,0001$ ) und erreichte nach 8 Wochen ein stabiles Plateau mit einer relativen Schmerzreduktion um 37 Prozent.<sup>3</sup>

Beim Prostatakarzinom kommt es vor allem zur Ausbildung von osteoblastischen Knochenmetastasen. Bislang bewies einzig die Zoledronsäure bei osteoblastischen Metastasen eine wirksame Reduktion von Skelettkomplikationen: In einer placebokontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit Prostatakarzinom und Knochenmetastasen lag die Rate der Skelettkomplikationen bei den mit Zoledronsäure behandelten Patienten deutlich niedriger ( $p = 0,021$ ). Der Zeitraum bis zum Auftreten der ersten Skelettkomplikation betrug 488 Tage unter Zometa vs. 321 Tagen unter Placebo ( $p = 0,009$ ). Auch Patienten mit bereits vorangegangenen Skelettkomplikationen profitierten von der Behandlung – ihr Risiko wurde im Vergleich zu Placebo um 40 Prozent reduziert.<sup>4</sup>

Im Gegensatz zu Zoledronsäure erwies sich das ältere Bisphosphonat Pamidronat als nicht wirksam zur Prävention von Skelettkomplikationen bei osteoblastischen Metastasen. Im Vergleich zu Placebo

---

<sup>1</sup> Kohno N, et al. J Clin Oncol 2005;23:1859-1866

<sup>2</sup> Rosen LS, et al. Cancer 2004;100: 36-43

<sup>3</sup> Kretschmar A, et al. Proc ESMO 2004, 848a

<sup>4</sup> Saad F, et al. J Nat Can Insti 2004;96: 879-882

war die Anzahl der Patienten mit Skelettkomplikationen in beiden Gruppen vergleichbar<sup>5</sup>. Bislang ist Zoledronsäure das einzige Amino-Bisphosphonat, das evidenzbasiert eine effektive klinische Wirkung bei osteolytischen als auch bei osteoblastischen Metastasen zeigt.

### **Daten zum Einsatz von Zoledronsäure in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms**

Untersuchungen zeigen, dass Zoledronsäure neben der Wiederherstellung des Knochenstoffwechsels auch noch weitere Eigenschaften aufweist. So ist der Anti-Tumor-Effekt von Zoledronsäure Gegenstand mehrerer Untersuchungen. In der ABCSG-12-Studie wurde erstmals demonstriert, dass die Einnahme von Zoledronsäure zusätzlich zur postoperativen Hormontherapie prämenopausaler Mammakarzinompatientinnen das Risiko von Ereignissen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens, definiert als Lokalrezidiv, kontralateraler Brustkrebs, Fernmetastasen, sekundäres Karzinom und/oder Tod aller Ursachen, um signifikante 36% ( $p=0,01$ ) im Vergleich zu einer alleinigen hormonellen Therapie senkt. Das Risiko von Ereignissen bezüglich des rezidivfreien Überlebens, definiert als Lokalrezidiv, kontralateraler Brustkrebs, Fernmetastasen und/oder sekundäres Karzinom, konnte um 35% ( $p=0,015$ ) gesenkt werden.<sup>6</sup> Zudem wurde ein positiver Trend bezüglich des Gesamtüberlebens und der Entwicklung von Fernmetastasen gezeigt. Um hier signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu erhalten, sind jedoch längere Follow-up-Zeiten und eine größere Anzahl von Ereignissen erforderlich.

In einer Phase-II-Studie untersuchten Rack et al. die Wirkung von Zoledronsäure bei persistierenden isolierten Tumorzellen im Knochenmark von Mammakarzinom-Patientinnen. Insgesamt wurden 31 Patientinnen mit isolierten Tumorzellen über eine Therapiedauer von 6 Monaten mit Zoledronsäure behandelt. Nach der Therapie waren 27 Patientinnen (87 Prozent) tumorzellfrei ( $p < 0,0001$ ).<sup>7</sup>

Eine weitere Studie schloss 45 Patientinnen mit Mammakarzinom mit nachweislich disseminierten Tumorzellen (DTZ) im Knochenmark ein. Nach Applikation von 4 mg Zoledronsäure für insgesamt 24 Monate reduzierte sich die Anzahl der DTZ im Knochenmark um ca. 69 % bzw. 43 % im Vergleich zum Ausgangswert.<sup>8</sup>

Aft et al. belegten in einer plazebokontrollierten Studie mit 120 Mammakarzinompatientinnen, die keine DTZ im Knochenmark aufwiesen, dass bei Gabe von 4 mg Zoledronsäure zusätzlich zur neoadjuvanten Chemotherapie signifikant mehr Patientinnen frei von DTZ nach dreimonatiger Zoledronsäure-Therapie waren als im Vergleich zu Patientinnen ohne Zoledronsäure-Applikation.<sup>9</sup>

---

<sup>5</sup> Small et al. JCO 2003;21: 4277-4284

<sup>6</sup> Gnant M et al. ASCO 2008, Abstract #LBA4

<sup>7</sup> Rack B, et al. Dtsch Med Wochenschr 2008;133: 285-289

<sup>8</sup> Lin Y et al. ASCO 2008, Abstract #559

<sup>9</sup> Aft R et al. ASCO 2008, Abstract #1021

Ebenso diskutiert wird die Wirkung von Zoledronsäure bei Knochendichteverlust, der bei der Krebstherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom beobachtet wird. Die American Society of Clinical Oncology als auch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie empfehlen prinzipiell bei Frauen mit entsprechender Therapie den Einsatz von Bisphosphonaten zur Verhinderung eines Therapie-induzierten Knochendichteverlusts.

### **Über Zometa**

Zometa (Zoledronsäure) ist ein hochpotentes Amino-Bisphosphonat und zur Behandlung von Knochenmetastasen bei allen Tumorentitäten zugelassen. Es reduziert Skelettkomplikationen und damit einhergehende Schmerzen bei allen soliden Tumoren und ermöglicht damit betroffenen Patienten eine höhere Lebensqualität. Zometa ist zur Prävention skelettbezogener Komplikationen, wie pathologische Frakturen, Wirbelsäulenkompressionen, Bestrahlung oder Operation bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen bei allen Tumorentitäten zugelassen. Es wird zudem zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie eingesetzt.

Homepage: [www.zometa.de](http://www.zometa.de), Patientenwebsite: [www.knochenstark.de](http://www.knochenstark.de)

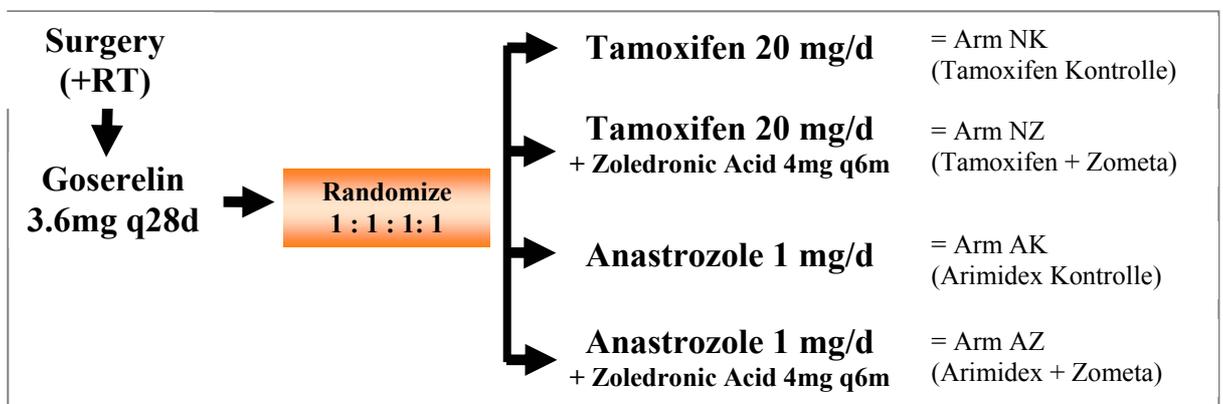
## Factsheet ABCSG-12-Studie<sup>1</sup>

### Studienziel

- Vergleich des krankheitsfreien Überlebens bzw. rezidivfreien Überlebens bei Kombination der hormonellen Therapie mit oder ohne Zoledronsäure

### Studiendesign

- Prospektiv randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie im 2x2-faktoriellen Design
- Einschluss von 1.801 prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom im adjuvanten Setting
- 1. Studienarm: Nur tägliche Tamoxifengabe und monatliche Goserelingabe
- 2. Studienarm: Tägliche Tamoxifengabe und monatliche Goserelingabe mit 15-minütiger Infusion von 4 mg Zoledronsäure alle 6 Monate
- 3. Studienarm: Nur tägliche Anastrozolgabe und monatliche Goserelingabe
- 4. Studienarm: Tägliche Anastrozolgabe und monatliche Goserelingabe mit 15-minütiger Infusion von 4 mg Zoledronsäure alle 6 Monate
- Studiendauer: 36 Monate



### Endpunkte

<sup>1</sup> Studienüberblick der Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group

- Primärer Endpunkt:
  - Vergleich des krankheitsfreien Überlebens mit zusätzlicher Zoledronsäure-Therapie vs. hormoneller Therapie alleine (definiert als Zeit ohne Auftreten folgender Ereignisse: Lokalrezidiv, kontralaterales Rezidiv, Fernmetastasen, sekundäres Karzinom, Tod)
- Sekundäre Endpunkte:
  - Vergleich des rezidivfreien Überlebens mit zusätzlicher Zoledronsäure-Therapie vs. hormoneller Therapie alleine (definiert als Zeit ohne Auftreten folgender Ereignisse: Lokalrezidiv, kontralaterales Rezidiv, Fernmetastasen, sekundäres Karzinom)
  - Vergleich des Gesamtüberlebens
  - Sicherheit

### **Studienzeitraum**

- Studienstart: 1999
- Rekrutierungsende: 2004
- Geplantes Studienende: 2014

### **Studienleiter**

- Weltweit: Prof. Dr. med. Michael Gnant, Universitätsklinik für Chirurgie, Wien
- Deutschland: Prof. Dr. med. Walter Jonat, Universitäts-Frauenklinik, Kiel

### **Ergebnisse:**

- Die Einnahme von Zoledronsäure zusätzlich zur hormonellen Therapie senkt das Risiko von Ereignissen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens – welches Todesfälle aller Ursachen einschließt – um signifikante 36% ( $p=0,01$ )<sup>2</sup>
- Senkung des Rezidivrisikos um 35% vs. alleiniger hormoneller Therapie ( $p=0,015$ )
- Positiver, aber nicht signifikanter Trend in Hinblick auf einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens bei Einnahme von Zoledronsäure zusätzlich zur hormonellen Therapie ( $n=26$  mit zusätzlicher Zoledronsäure-Therapie vs.  $n=16$  mit alleiniger hormoneller Therapie)

---

<sup>2</sup> Gnant M et al. ASCO 2008, Abstract LBA4

## Factsheet Zometa®

### Indikationen

- Prävention skelettbezogener Komplikationen wie pathologische Frakturen, Wirbelsäulenkompressionen, Bestrahlungen, Operationen am Knochen oder eine tumorinduzierte Hyperkalzämie bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen
- Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie (TIH)
- Als einziges Bisphosphonat zugelassen bei Knochenmetastasen aller Tumorentitäten
- Einziges Amino-Bisphosphonat mit evidenzbasierter Wirksamkeit zur Reduktion von Skelettkomplikationen bei Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms (osteoblastische Knochenmetastasen)

### Eigenschaften

- Sehr hohe antiresorptive Potenz
- Patientenfreundliche Infusion über mindestens 15 Minuten alle drei bis vier Wochen
- Keine Wechselwirkungen mit gleichzeitiger Chemo-, Strahlen- oder Hormontherapie

### Wirkweise

- Wiederherstellung des funktionalen Gleichgewichts im Knochenstoffwechsel
- Hemmung der Osteoklasten-Aktivität und damit des unkontrollierten Knochenabbaus
- Hemmung der Osteoblasten-Aktivität und damit des unkontrollierten Knochenaufbaus
- Verhinderung der Reifung von Osteoklasten und Osteoblasten
- Günstige Beeinflussung des RANKL-OPG-Verhältnisses<sup>1</sup>
- Unterbrechung des *Circulus vitiosus* zwischen Knochenabbau und Tumorprogression
- Fazit: Zometa sorgt für die Stabilisierung des Knochens und reduziert so das Risiko für skelettbezogene Komplikationen

### Klinische Belege für hohe Wirksamkeit von Zometa

---

<sup>1</sup> RANKL = Receptor Activator of NF-kB Ligand; OPG = Osteoprotegerin

- Mammakarzinom, adjuvante Therapie: Gnant M et al.<sup>2</sup>
  - Zometa zusätzlich zur hormonellen Therapie gegeben, senkt das Risiko von Ereignissen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens um signifikante 36% und das Risiko von Ereignissen bezüglich des rezidivfreien Überlebens um 35% vs. alleiniger hormoneller Therapie
- Mammakarzinom, ossäre Metastasen: Kohno N et al.<sup>3</sup>
  - Reduktion der jährlichen Skelettkomplikationen um 41 Prozent vs. Placebo
- Prostatakarzinom, ossäre Metastasen: Saad F et al.<sup>4</sup>
  - Im Vergleich zu Placebo Reduktion der Skelettkomplikationen
  - Verzögerung der ersten Skelettkomplikation um ca. 5,5 Monate
  - Reduktion der Skelettkomplikationen bei Patienten mit bereits vorangegangener Skelettkomplikation um 40 Prozent
- Mammakarzinom und Multiples Myelom, ossäre Metastasen/ lytische Läsionen: Rosen LS et al.<sup>5</sup>
  - Reduzierung des Risikos von Skelettkomplikationen um 20 Prozent vs. Pamidronat
  - Verzögerung einer Skelettkomplikation um 4,5 Monate
- Verschiedene Tumorentitäten: Kretschmar A et al.<sup>6</sup>
  - Deutliche Schmerzreduktion vs. Placebo, nach 8 Wochen um 37 Prozent

#### Weitere Daten zum adjuvanten Einsatz von Zoledronsäure

- Rack B et al.<sup>7</sup>
  - 87% der 31 Mammakarzinom-Patientinnen waren frei von isolierten Tumorzellen im Knochenmark nach einer 6-monatigen Gabe von Zoledronsäure
- Aft R et al.<sup>8</sup>
  - Nach drei Monaten Therapie mit 4 mg Zoledronsäure blieben signifikant mehr Patientinnen (n=120) mit Mammakarzinom frei von DTZ im Knochenmark im Vergleich zu Patientinnen ohne Zoledronsäure-Applikation

- Lin Y et al.<sup>9</sup>

<sup>2</sup> Gnant M, et al. ASCO 2008, Abstract #LBA4

<sup>3</sup> Kohno N, et al. J Clin Oncol 2005;23:1859-1866

<sup>4</sup> Saad F, et al. J Nat Can Insti 2004;96: 879-882

<sup>5</sup> Rosen LS, et al. Cancer 2004;100: 36-43

<sup>6</sup> Kretschmar A, et al. Proc ESMO 2004, 848a

<sup>7</sup> Rack B, et al. Dtsch Med Wochenschr 2008;133: 285-289

<sup>8</sup> Aft R, et al. ASCO 2008, Abstract #1021

<sup>9</sup> Lin Y, et al. ASCO 2008, Abstract #559

- Nach 12 bzw. 24 Monaten Therapie mit 4 mg Zoledronsäure signifikante Reduktion der DTZ im Knochenmark um ca. 69 % bzw. 43 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Patientinnen mit Mammakarzinom
- ABCSG-12-Studie<sup>10</sup>
  - Untersuchung der Wirkung bei Aromatase-Inhibitor-assoziiertem Knochendichteverlust (AIBL)
  - Verhinderung des Verlusts an Knochenmasse bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonsensiblen Mammakarzinom

---

<sup>10</sup> Studienüberblick der Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Zometa® 4 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 4 mg Zoledronsäure (wasserfrei).

1 ml Konzentrat enthält Zoledronsäuremonohydrat entsprechend 0,8 mg Zoledronsäure (wasserfrei).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Frakturen, Wirbelkompressionen, Bestrahlung oder Operation am Knochen oder tumorinduzierte Hyperkalzämie) bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen.
- Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie (TIH).

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Zometa darf nur von Ärzten angewendet werden, die Erfahrung mit der Anwendung von intravenösen Bisphosphonaten haben.

Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen

**Erwachsene und ältere Patienten**

Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen beträgt 4 mg Zoledronsäure in Abständen von 3–4 Wochen. Das Konzentrat muss mit 100 ml einer sterilen 0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glukoselösung weiter verdünnt und in einer einzigen, mindestens 15-minütigen intravenösen Infusion verabreicht werden.

Diese Patienten sollten zusätzlich 500 mg Kalzium und 400 I.E. Vitamin D pro Tag oral erhalten.

Behandlung der TIH

**Erwachsene und ältere Patienten**

Die empfohlene Dosierung bei Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel  $\geq 12$  mg/dl oder 3,0 mmol/l) beträgt 4 mg Zoledronsäure. Das Konzentrat muss mit 100 ml einer sterilen 0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glukoselösung weiter verdünnt und in einer einzigen mindestens 15-minütigen intravenösen Infusion verabreicht werden. Vor und im Anschluss an die Anwendung von Zometa muss bei den Patienten eine ausreichende Hydratation gewährleistet sein.

Nierenfunktionsstörungen

**TIH**

Die Behandlung mit Zometa bei Patienten mit TIH und einer schweren Nierenfunktionsstörung sollte nur nach vorheriger Nutzen-Risiko-Beurteilung der Behandlung erwogen werden. In den klinischen Studien waren Patienten mit einem Serum-Kreatinin  $> 400$   $\mu$ mol/l oder  $> 4,5$  mg/dl ausgeschlossen. Bei Patienten mit TIH und einem Serum-Kreatinin  $< 400$   $\mu$ mol/l oder  $< 4,5$  mg/dl sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen

Zu Beginn der Behandlung mit Zometa sollte bei Patienten mit multiplem Myelom oder metastatischen Knochenläsionen aufgrund solider Tumoren das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance (CrCl) bestimmt werden. Die CrCl wird aus dem Serum-Kreatinin unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Bei Patienten, die bereits vor Beginn der Behandlung eine schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die für diese Patientenpopulation als CrCl  $< 30$  ml/min definiert ist, wird Zometa nicht empfohlen. In den klinischen Studien mit Zometa waren Patienten mit einem Serum-Kreatinin  $> 265$   $\mu$ mol/l oder  $> 3,0$  mg/dl ausgeschlossen.

Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die vor Beginn der Therapie eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die bei dieser Patientenpopulation als CrCl 30–60 ml/min definiert ist, werden folgende Dosierungen von Zometa empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4):

Kreatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung (ml/min)	Empfohlene Zometa-Dosierung*
$> 60$	4,0 mg
50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3,0 mg*

\* Die Dosierungen wurden berechnet unter Annahme einer Ziel-AUC von 0,66 mg · h/l (CrCl = 75 ml/min). Die verminderten Dosen für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen lassen erwarten, dass die gleiche AUC erreicht wird wie sie bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 75 ml/min beobachtet wurde.

Nach Beginn der Behandlung sollte vor jeder Gabe von Zometa das Serum-Kreatinin gemessen und auf die weitere Behandlung verzichtet werden, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert hat.

In den klinischen Studien wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert:

- Bei Patienten mit normalem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ( $< 1,4$  mg/dl oder  $< 124$   $\mu$ mol/l) ein Anstieg um 0,5 mg/dl oder 44  $\mu$ mol/l.
- Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ( $> 1,4$  mg/dl oder  $> 124$   $\mu$ mol/l) ein Anstieg um 1,0 mg/dl oder 88  $\mu$ mol/l.

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Zometa erst dann erneut aufgenommen, wenn die Kreatinin-Werte nur noch maximal 10 % über dem Ausgangswert lagen (siehe Abschnitt 4.4). Die Therapie mit Zometa sollte mit der gleichen Dosis wie vor der Unterbrechung der Behandlung wieder aufgenommen werden.

Anweisungen zur Zubereitung der verminderten Dosen von Zometa

Entnehmen Sie das jeweils entsprechende Volumen des Infusionslösungskonzentrats:

- 4,4 ml für eine Dosis von 3,5 mg
- 4,1 ml für eine Dosis von 3,3 mg
- 3,8 ml für eine Dosis von 3,0 mg

Die entnommene Menge des Infusionslösungskonzentrats muss in 100 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnt werden. Die Dosis muss in einer einzigen intravenösen Infusion über mindestens 15 Minuten verabreicht werden.

Die Anwendung von Zometa bei Kindern wurde nicht untersucht. Zometa sollte bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden, bis weitere Daten zur Verfügung stehen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Zometa Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Überempfindlichkeit gegenüber Zoledronsäure, anderen Bisphosphonaten oder einem der sonstigen Bestandteile von Zometa kontraindiziert.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Allgemein

Vor der Applikation von Zometa muss eingeschätzt werden, ob der Patient in einem adäquaten Hydratationszustand ist.

Eine Hyperhydratation ist bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz zu vermeiden.

Die üblicherweise mit einer Hyperkalzämie in Zusammenhang stehenden metabolischen Parameter wie z. B. die Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und Magnesium sollten nach Einleitung der Therapie mit Zometa sorgfältig überwacht werden. Bei Auftreten von Hypokalzämie, Hypophosphatämie oder Hypomagnesiämie kann eine kurzzeitige Substitution notwendig werden. Unbehandelte Patienten mit Hyperkalzämie weisen im Allgemeinen eine Nierenfunktionsstörung auf. Deshalb sollte für eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion gesorgt werden.

Bei Kindern wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Zometa nicht untersucht.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit TIH, bei denen sich Hinweise auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion ergeben, ist darauf zu achten, dass der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Zometa gegenüber möglichen Risiken überwiegt.

Bei der Entscheidung zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen zur Prävention skelettbezogener Ereignisse sollte berücksichtigt werden, dass der Behandlungseffekt nach 2–3 Monaten einsetzt.

Zometa wurde, wie auch andere Bisphosphonate, mit Berichten von Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen können, sind unter anderem Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, mehrere Behandlungszyklen mit Zometa und anderen Bisphosphonaten sowie die Anwendung anderer nephrotoxischer Substanzen. Auch wenn das Risiko bei einer Dosierung von 4 mg Zometa, gegeben über 15 Minuten, verringert ist, kann dennoch eine Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten. Über eine Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich der weiteren Zunahme bis zur Niereninsuffizienz und Notwendigkeit einer Dialysebehandlung, wurde bei Patienten nach der Initialdosis oder nach einmaliger Dosis von Zometa berichtet. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins tritt bei einigen Patienten auch unter chronischer Anwendung von Zometa in der empfohlenen Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse auf, wenngleich weniger häufig.

Vor jeder Gabe von Zometa sollten die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten bestimmt werden. Zu Beginn der Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen mit leichten und mittelschweren Nierenfunktionsstörungen werden niedrigere Dosen von Zometa empfohlen. Bei Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion während der Behandlung sollte Zometa abgesetzt werden. Zometa sollte erst dann erneut gegeben werden, wenn die Serum-Kreatinin-Werte nur noch maximal 10 % über dem Ausgangswert liegen (siehe Abschnitt 4.2).

Angesichts eines möglichen Einflusses von Bisphosphonaten, einschließlich Zometa, auf die Nierenfunktion, kann wegen des Fehlens von Daten zur klinischen Verträglichkeit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (in klinischen Studien definiert als Serum-Kreatinin  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  oder  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  bei Patienten mit TIH bzw.  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  oder  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  bei Patienten mit Tumoren und Knochenmetastasen) sowie nur begrenzter pharmakokinetischer Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (Kreatinin-Clearance  $< 30 \text{ ml/min}$ ) die Anwendung von Zometa bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen werden.

#### Leberinsuffizienz

Da für die Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nur wenige klinische Daten verfügbar sind, können für diese Patienten keine speziellen Empfehlungen gegeben werden.

#### Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde bei Patienten berichtet. Dies betraf in erster Linie Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten einschließlich Zometa behandelt

wurden. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Die Mehrzahl der berichteten Fälle trat bei gleichzeitiger dentaler Behandlung wie z. B. Zahnextraktion auf. Viele Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis.

Vor der Behandlung mit Bisphosphonaten sollte bei Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren (z. B. Tumoren, Chemotherapie, Kortikosteroide, mangelhafte Mundhygiene) eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessenen prophylaktischen zahnmedizinischen Maßnahmen erwogen werden.

Während der Behandlung sollten bei diesen Patienten invasive dentale Eingriffe möglichst vermieden werden. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich auftritt, kann ein dentaler Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen invasive dentale Eingriffe erforderlich sind, gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, ob eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert. Für den Behandlungsplan eines jeden Patienten sollte die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes, basierend auf der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, ausschlaggebend sein.

#### Muskel- und Skelettschmerzen

Im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die Bisphosphonate angewendet haben starke und gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führende Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen berichtet. Diese Berichte waren jedoch selten. Zometa (Zoledronsäure) gehört zu dieser Arzneimittelgruppe. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte vom ersten Tag nach Beginn der Behandlung bis zu mehreren Monaten später. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Reexposition mit demselben Arzneimittel oder einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In klinischen Studien wurde Zometa gemeinsam mit häufig verwendeten antitumoralen Arzneimitteln sowie mit Diuretika, Antibiotika und Analgetika angewandt, ohne dass klinisch erkennbare Wechselwirkungen aufgetreten wären. Zoledronsäure wird nur unwesentlich an Plasmaproteine gebunden und hemmt *in vitro* keine humanen P450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2). Spezielle klinische Studien zu Wechselwirkungen wurden jedoch nicht durchgeführt.

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden angewendet werden, weil beide Substanzklassen einen additiven Effekt zeigen können, der zu einem niedrigeren Serum-Kalzium-Spiegel über einen länger als erforderlichen Zeitraum führen kann. Vorsicht ist geboten, wenn Zometa zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die möglicherwei-

se ebenfalls die Nierenfunktion beeinträchtigen könnten. Es ist auch auf eine möglicherweise während der Behandlung auftretende Hypomagnesiämie zu achten.

Bei Patienten mit multiplem Myelom kann das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht sein, wenn intravenös gegebene Bisphosphonate zusammen mit Thalidomid angewendet werden.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Zoledronsäure bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien an Tieren mit Zoledronsäure haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bei Ratten wurde bei der niedrigsten untersuchten Dosierung (0,01 mg/kg Körpergewicht) erschwerte Geburt (Dystokie) beobachtet. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Zometa darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Zoledronsäure in die Muttermilch übergeht. Zometa darf nicht in der Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen unter Zometa 4 mg beruhen hauptsächlich auf Daten, die bei der chronischen Anwendung erhoben wurden. Die Nebenwirkungen von Zometa sind vergleichbar mit denjenigen, die für andere Bisphosphonate berichtet wurden und können bei ca. einem Drittel der Patienten erwartet werden. Nach intravenöser Gabe kommt es am häufigsten zu grippeähnlichen Symptomen (bei ca. 9 % der Patienten) einschließlich Knochen-schmerzen (9,1 %), Fieber (7,2 %), Müdigkeit (4,1 %) und Frösteln (2,9 %). Gelegentlich traten Fälle von Arthralgie und Myalgie auf (ca. 3 %). Es gibt keine Informationen darüber, ob diese Nebenwirkungen reversibel sind.

Die verminderte Kalziumausscheidung im Urin geht häufig mit einer asymptomatischen und nicht behandlungsbedürftigen Abnahme des Serumphosphatpiegels einher (20 % der Patienten). Der Serum-Kalzium-Spiegel kann auf asymptomatische, hypokalzämische Werte abfallen (ca. 3 % der Patienten).

Nach intravenöser Infusion von Zometa wurde über gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit (5,8 %) und Erbrechen (2,6 %) berichtet. Darüber hinaus wurden gelegentlich auch lokale Reaktionen an der Infusionsstelle wie Rötung oder Schwellung und/oder Schmerz bei weniger als 1 % der Patienten beobachtet.

Bei 1,5 % der mit Zometa 4 mg behandelten Patienten wurde über Appetitlosigkeit berichtet.

Einige wenige Fälle von Hautausschlag oder Juckreiz wurden beobachtet (unter 1 %).

Wie bei anderen Bisphosphonaten wurden Fälle von Konjunktivitis (ca. 1 %) beschrieben.

Es gibt einige Berichte über das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen (2,3 %), die jedoch in vielen Fällen von multifunktionaler Genese sein können.

Bei einer gemeinsamen Analyse plazebo-kontrollierter Studien wurde eine schwere Anämie (Hb <8,0 g/dl) bei 5,2 % der mit Zometa 4 mg und bei 4,2 % der mit Plazebo behandelten Patienten beobachtet.

Die folgenden, in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind in klinischen Studien hauptsächlich nach chronischer Behandlung mit Zoledronsäure aufgetreten.

**Tabelle 1:**

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) einschließlich Einzelfälle.

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Häufig: Anämie  
Gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie  
Selten: Panzytopenie

**Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Kopfschmerzen  
Gelegentlich: Schwindel, Parästhesien, Geschmacksstörungen, Hypästhesie, Hyperästhesie, Tremor

**Psychiatrische Erkrankungen**

Gelegentlich: Unruhe, Schlafstörungen  
Selten: Verwirrung

**Augenerkrankungen**

Häufig: Konjunktivitis  
Gelegentlich: Verschwommenes Sehen  
Sehr selten: Uveitis, Episkleritis

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit  
Gelegentlich: Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Gelegentlich: Dyspnoe, Husten

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Gelegentlich: Pruritus, Ausschlag (einschließlich erythematöser und makulärer Ausschlag), verstärktes Schwitzen

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Häufig: Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen  
Gelegentlich: Muskelkrämpfe

**Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems**

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie  
Selten: Bradykardie

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Häufig: Nierenfunktionsstörungen  
Gelegentlich: Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie

**Erkrankungen des Immunsystems**

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen  
Selten: Angioneurotisches Ödem

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Fieber, grippeähnliche Symptome (einschließlich Müdigkeit, Frösteln, Krankheitsgefühl, Flush)  
Gelegentlich: Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme

**Laborwertveränderungen**

Sehr häufig: Hypophosphatämie  
Häufig: Erhöhung des Serum-Kreatinins und -Harnstoffs, Hypokalzämie  
Gelegentlich: Hypomagnesiämie, Hypokaliämie  
Selten: Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Über Osteonekrosen (vorwiegend im Kieferbereich) wurde im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen berichtet. Dies betraf in erster Linie Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten einschließlich Zometa behandelt wurden. Viele dieser Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion, einschließlich Osteomyelitis. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach Zahnextraktion oder anderen dentalen Eingriffen. Es gibt zahlreiche, gut dokumentierte Risikofaktoren für Osteonekrosen der Kieferknochen einschließlich einer Tumordiagnose, verschiedener Begleittherapien (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, Behandlung mit Kortikosteroiden) sowie gleichzeitig bestehender Erkrankungen (z. B. Anämien, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende Erkrankungen im Mundbereich). Obwohl keine Kausalität festgestellt wurde, sollten bei Patienten, die mit Zometa behandelt werden, vorsichtshalber dentale Eingriffe vermieden werden, da es zu einer verzögerten Genesung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4). In sehr seltenen Fällen wurden folgende Ereignisse berichtet: Hypotonie, die zu Synkopen oder einem Kreislaufkollaps führte, insbesondere bei Patienten mit vorhandenen Risikofaktoren, Somnolenz, Bronchokonstriktion.

**4.9 Überdosierung**

Bisher liegen keine Erfahrungen über akute Intoxikationen mit Zometa vor. Patienten, die eine höhere als die empfohlene Dosierung erhalten haben, müssen sorgfältig überwacht werden. Eine klinisch relevante Hypokalzämie muss durch Infusion von Kalziumgluconat ausgeglichen werden.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonat, ATC-Code: M05 BA 08

Zoledronsäure gehört zur Gruppe der Bisphosphonate und wirkt primär am Knochen. Sie ist ein Inhibitor der Knochenresorption.

Die selektive Wirkung von Bisphosphonaten auf das Knochengewebe ist durch ihre hohe Affinität zum Knochenmineral bedingt. Der genaue molekulare Wirkungsmechanismus, der zur Hemmung der Osteoklastenaktivität führt, ist bisher jedoch nicht bekannt. In Langzeituntersuchungen am Tier hemmte Zoledronsäure die Knochenresorption, ohne die Neubildung, die Mineralisation oder die mechanischen Eigenschaften des Knochens nachteilig zu beeinflussen.

Zusätzlich zu ihrer Eigenschaft als potenter Inhibitor der Knochenresorption besitzt Zoledronsäure verschiedene Anti-Tumor-Eigenschaften, die zur Gesamtwirkung der Substanz bei der Behandlung von metastatischen Knochenveränderungen beitragen könnten. Die folgenden Eigenschaften wurden in präklinischen Studien nachgewiesen:

- *In vivo*: Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption, wodurch das Mikro-Milieu des Knochenmarks verändert und dadurch weniger anfällig für das Wachstum von Tumorzellen wird. Außerdem: Anti-Angiogenese-Aktivität und analgetischer Effekt.
- *In vitro*: Hemmung der Osteoblastenproliferation; direkte zytostatische und proapoptotische Aktivität auf Tumorzellen; synergistischer zytostatischer Effekt mit anderen anti-tumorerösen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkung.

Ergebnisse klinischer Studien bei der Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen

In der ersten randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie wurden Zometa und Plazebo zur Prävention von Skelettkomplikationen („Skeletal Related Events“ = SREs) bei Patienten mit Prostatakarzinom verglichen. Zometa 4 mg reduzierte signifikant den Anteil der Patienten, die mindestens eine SRE erlitten, verzögerte die Zeit (median) bis zum Auftreten der ersten SRE um mehr als 5 Monate und verringerte die skeletale Morbiditätsrate (Anzahl der SREs pro Patient und Jahr). Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa-Gruppe eine 36%ige Risikoreduktion für das Auftreten von SREs im Vergleich zu Plazebo. Unter Zometa berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Plazebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zometa-Patienten erlitten pathologische Frakturen. Die Behandlungseffekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2, siehe Seite 4, zusammengefasst.

# Zometa® 4 mg/5 ml

# Novartis Pharma

**Tabelle 2:** Ergebnisse zur Wirksamkeit (Patienten mit Prostatakarzinom unter hormoneller Therapie)

	SRE (+ TIH)		Frakturen*		Radiotherapie am Knochen	
	Zometa 4 mg	Plazebo	Zometa 4 mg	Plazebo	Zometa 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	214	208	214	208	214	208
Anteil Patienten mit SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-Wert	0,028		0,052		0,119	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	488	321	NE	NE	NE	640
p-Wert	0,009		0,020		0,055	
Skeletale Morbiditätsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-Wert	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	36	—	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,002		NZ		NZ	

**Tabelle 3:** Ergebnisse zur Wirksamkeit (solide Tumoren außer Mammakarzinom und Prostatakarzinom)

	SRE (+ TIH)		Frakturen*		Radiotherapie am Knochen	
	Zometa 4 mg	Plazebo	Zometa 4 mg	Plazebo	Zometa 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	257	250	257	250	257	250
Anteil Patienten mit SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-Wert	0,039		0,064		0,173	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	236	155	NE	NE	424	307
p-Wert	0,009		0,020		0,079	
Skeletale Morbiditätsrate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-Wert	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	30,7	—	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,003		NZ		NZ	

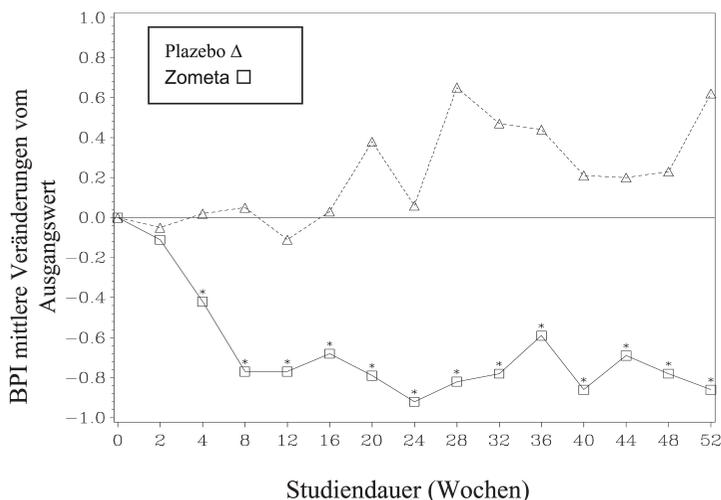
\* vertebrale und nicht vertebrale Frakturen

\*\* Alle skeletalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Erreichen jedes Ereignisses während der Studie

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

Abbildung 1. Mittlere Veränderungen der BPI-Scores vom Ausgangswert. Statistisch signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet (\*p < 0,05) für den Vergleich der Behandlung (Zometa vs. Plazebo)



In einer zweiten Studie zu anderen soliden Tumoren als Mamma- oder Prostatakarzinomen reduzierte Zometa 4 mg signifikant den Anteil der Patienten mit einer SRE, verlängerte im Median die Zeit bis zum ersten Auftreten einer SRE um mehr als 2 Monate und verringerte die skeletale Morbiditätsrate. Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa-Gruppe eine 30,7%ige Risikoreduktion für SREs im Vergleich zu Plazebo. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In einer dritten doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie wurde die Anwendung von Zometa 4 mg mit 90 mg Pamidronsäure jeweils alle 3 bis 4 Wochen bei Patienten mit Multiplem Myelom oder Mammakarzinom und mindestens einer Knochenläsion verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Zometa 4 mg in der Prävention skelettbezogener Ereignisse eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie 90 mg Pamidronsäure. Die Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa-4-mg-Gruppe eine signifikante 16%ige Risikoreduktion im Vergleich zu Patienten, die Pamidronsäure erhalten hatten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4, siehe Seite 5, zusammengefasst.

Zometa wurde auch in einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie an 228 Patienten mit dokumentierten Knochenmetastasen nach Mammatumor untersucht, um die Wirkung von Zometa auf die Skelettkomplikationen (SRE) zu bewerten, berechnet als Gesamtzahl der SRE-Ereignisse (mit Ausnahme von Hyperkalzämie und an vorhergehende Frakturen angepasst), geteilt durch den gesamten Risikoz Zeitraum. Die Patienten erhielten für ein Jahr alle vier Wochen entweder 4 mg Zometa oder Plazebo. Die Patienten wurden gleichmäßig zwischen den Zometa-behandelten und Plazebo-Gruppen aufgeteilt.

Die SRE-Rate (Ereignisse/Personenjahre) beträgt für Zometa 0,628 und für Plazebo 1,096. Das Verhältnis von Patienten mit zumindest einer SRE (mit Ausnahme von Hyperkalzämie) betrug 29,8 % in der mit Zometa behandelten Gruppe vs. 49,6 % in der Plazebo-Gruppe (p=0,003). In dem mit Zometa behandelten Arm wurde am Ende der Studie die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE nicht erreicht und war im Vergleich zu Plazebo signifikant verzögert (p=0,007). In einer Analyse von Mehrfachereignissen verringerte Zometa das Risiko für SRE's um 41 % (Risiko-Verhältnis 0,59, p=0,019) im Vergleich zu Plazebo.

In der mit Zometa behandelten Gruppe wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Schmerz-Scores (unter Verwendung des Brief Pain Inventory, BPI) nach 4 Wochen gesehen und zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt während der Studie, wenn mit Plazebo verglichen wurde (Abbildung 1). Für Zometa lag der Schmerz-Score durchweg unterhalb des Ausgangswertes und die Schmerzverminderung wurde tendenziell von einer Reduktion des Schmerzmittel-Scores begleitet.

### Ergebnisse klinischer Studien in der Behandlung der TIH

Klinische Studien bei tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) zeigten, dass die Wirkung

**Tabelle 4:** Ergebnisse zur Wirksamkeit (Patienten mit Mammakarzinom oder multiplem Myelom)

	SRE (+ TIH)		Frakturen*		Radiotherapie am Knochen	
	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg
Anzahl (N)	561	555	561	555	561	555
Anteil Patienten mit SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-Wert	0,198		0,653		0,037	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	376	356	NE	714	NE	NE
p-Wert	0,151		0,672		0,026	
Skelettale Morbiditätsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-Wert	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	16	—	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,03		NZ		NZ	

\* vertebrale und nicht vertebrale Frakturen

\*\* Alle skeletalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Erreichen jedes Ereignisses während der Studie

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

**Tabelle 5:** Komplette Ansprechrate pro Tag in den kombinierten TIH-Studien

	Tag 4	Tag 7	Tag 10
Zometa 4 mg (N = 86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Zometa 8 mg (N = 90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronsäure 90 mg (N = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

\* p-Werte im Vergleich zu Pamidronat

von Zoledronsäure durch eine Abnahme des Serum-Kalziums und der Kalziumausscheidung im Urin gekennzeichnet ist. In Phase-I-Dosisfindungsstudien an Patienten mit leichter bis mittelschwerer tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) lagen die untersuchten, wirksamen Dosierungen im Bereich von ca. 1,2–2,5 mg.

Zum Nachweis der Wirksamkeit von Zometa im Vergleich zu 90 mg Pamidronsäure wurden die Ergebnisse von zwei pivotalen, multizentrischen Studien an Patienten mit TIH in einer vorher geplanten Analyse kombiniert. Es erfolgte eine schnellere Normalisierung des korrigierten Serum-Kalziums am Tag 4 mit 8 mg Zometa und am Tag 7 mit 4 mg und 8 mg Zometa. Die folgenden Ansprechraten wurden beobachtet:

Siehe Tabelle 5.

Im Median betrug die Zeit bis zum Erreichen normokalzämischer Werte 4 Tage. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg der Albumin-korrigierten Serum-Kalzium-Spiegel auf  $\geq 2,9$  mmol/l) betrug 30–40 Tage bei Patienten, die mit Zometa behandelt wurden, gegenüber 17 Tagen bei denjenigen, die mit 90 mg Pamidronsäure behandelt wurden (p-Werte: 0,001 für 4 mg und

0,007 für 8 mg). Zwischen beiden Zometa-Dosierungen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In klinischen Studien erhielten 69 Patienten, die gegenüber der ersten Behandlung (4 mg oder 8 mg Zometa oder 90 mg Pamidronat) refraktär waren, eine Wiederbehandlung mit 8 mg Zometa. Die Ansprechrate betrug bei diesen Patienten ca. 52 %. Da diese Patienten ausschließlich mit der 8 mg Dosis wiederbehandelt wurden, sind keine Daten verfügbar, die einen Vergleich mit der 4 mg Dosis erlauben würden.

In klinischen Studien an Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) war das gesamte Sicherheitsprofil zwischen allen drei Behandlungsgruppen (4 mg und 8 mg Zoledronsäure und 90 mg Pamidronsäure) hinsichtlich Art und Schweregrad vergleichbar.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine einmalige oder mehrfache 5- und 15-minütige Infusion von 2, 4, 8 und 16 mg Zoledronsäure bei 64 Patienten mit Knochenmetastasen ergab die folgenden dosisunabhängigen pharmakokinetischen Daten:

Nach Start der Zoledronsäure-Infusion erhöht sich die Plasmakonzentration des Wirkstoffs schnell, wobei die Plasmaspitzenkonzentration am Ende der Infusionszeit erreicht wird. Es folgt ein schneller Rückgang auf  $< 10$  % der Plasmaspitzenkonzentration nach 4 Stunden und auf  $< 1$  % nach 24 Stunden, gefolgt von einem längeren Zeitraum mit sehr niedrigen Konzentrationen, die nicht über 0,1 % der Plasmaspitzenkonzentration hinausgehen, bevor am Tag 28 die zweite Infusion des Wirkstoffs erfolgt.

Die Ausscheidung von intravenös verabreichter Zoledronsäure verläuft triphasisch: Eine schnelle, biphasige Elimination aus der systemischen Zirkulation mit Halbwertszeiten von  $t_{1/2\alpha}$  0,24 und  $t_{1/2\beta}$  1,87 Stunden, gefolgt von einer lang andauernden Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von  $t_{1/2\gamma}$  146 Stunden. Auch nach Mehrfachgabe (alle 28 Tage) kommt es nicht zur Akkumulation von Wirkstoff im Plasma. Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden. Innerhalb der ersten 24 Stunden werden  $39 \pm 16$  % der verabreichten Dosis im Urin wieder gefunden, während die Restmenge prinzipiell am Knochengewebe gebunden ist. Aus dem Knochengewebe wird Zoledronsäure sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf abgegeben und über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosierung  $5,04 \pm 2,5$  l/h und wird durch Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergewicht nicht beeinflusst. Eine Erhöhung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte am Ende der Infusion zu einer Abnahme der Zoledronsäurekonzentration um 30 %, hatte aber keinen Einfluss auf das AUC-Zeit-Diagramm.

Wie bei anderen Bisphosphonaten ist die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Zoledronsäure zwischen den Patienten hoch.

Pharmakokinetische Daten zu Zoledronsäure bei Patienten mit Hyperkalzämie sowie bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nicht vor. Zoledronsäure hemmt *in vitro* keine humanen P450-Enzyme und wird nicht metabolisiert. In Tierstudien wurden  $< 3$  % der verabreichten Dosis in den Fäzes wieder gefunden. Dies deutet darauf hin, dass die Leberfunktion keine relevante Rolle für die Pharmakokinetik von Zoledronsäure spielt.

Die renale Clearance von Zoledronsäure korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Die renale Clearance entspricht  $75 \pm 33$  % der Kreatinin-Clearance, die bei den 64 untersuchten Tumorpatienten im Mittel bei  $84 \pm 29$  ml/min (von 22 bis 143 ml/min) lag. Eine Populationsanalyse zeigte für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min (schwere Niereninsuffizienz) bzw. 50 ml/min (mittelschwere Niereninsuffizienz), dass die voraussagbare Clearance von Zoledronsäure 37 % bzw. 72 % derjenigen eines Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 84 ml/min betragen würde. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor.

Zoledronsäure zeigt keine Affinität zu Blutzellen. Die Plasmaproteinbindung ist gering (ca. 56 %) und unabhängig von der Zoledronsäure-Konzentration.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Die höchste nicht letal wirkende intravenöse Einzeldosis betrug bei Mäusen 10 mg/kg Körpergewicht und bei Ratten 0,6 mg/kg Körpergewicht.

#### Subchronische und chronische Toxizität

Bis zu einer täglichen Dosis von 0,02 mg/kg Körpergewicht über 4 Wochen wurde Zoledronsäure bei subkutaner Gabe von Ratten und bei intravenöser Gabe von Hunden gut vertragen. Die subkutane Gabe von 0,001 mg/kg/Tag an Ratten und die intravenöse Anwendung von 0,005 mg/kg einmal alle 2–3 Tage an Hunden über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen wurde ebenfalls gut vertragen.

In Studien mit wiederholter Gabe war bei nahezu allen Dosierungen der häufigste Befund eine Zunahme der primären Spongiosa in der Metaphyse langer Knochen bei wachsenden Tieren. Dieser Befund spiegelt die pharmakologische, antiresorptive Wirkung der Substanz wider.

In den Langzeitstudien mit wiederholter parenteraler Gabe am Tier zeigte sich, dass der Sicherheitsabstand hinsichtlich der renalen Effekte klein ist. Die kumulierten NOAELs („no observed adverse effect levels“) in den Studien mit Einzelgabe (1,6 mg/kg) und Mehrfachgabe bis zu einem Monat (0,06–0,6 mg/kg/Tag) ergaben jedoch keine Hinweise auf renale Effekte bei Dosierungen, die der höchsten vorgesehenen therapeutischen Humandosis entsprachen oder diese übertrafen.

Wiederholte Gaben über einen längeren Zeitraum bei Dosierungen rund um die höchste vorgesehene therapeutische Humandosis von Zoledronsäure führten zu toxiologischen Wirkungen in anderen Organen einschließlich Gastrointestinaltrakt, Leber, Milz, Lunge und an der intravenösen Injektionsstelle.

#### Reproduktionstoxikologie

Zoledronsäure war teratogen bei der Ratte bei subkutanen Dosen von  $\geq 0,2$  mg/kg. Obwohl beim Kaninchen keine Teratogenität oder Fetotoxizität beobachtet wurden, wurde maternale Toxizität gefunden.

#### Mutagenität und Kanzerogenität

In den durchgeführten Mutagenitätstests erwies sich Zoledronsäure als nicht mutagen. Studien zur Kanzerogenität lieferten keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial.

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)  
Natriumcitrat  
Wasser für Injektionszwecke

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Inkompatibilitäten zu vermeiden, darf das Zometa-Konzentrat nur mit 0,9 % Kochsalzlösung oder mit einer 5 % Glukoselösung verdünnt werden.

Das Zometa-Konzentrat darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen wie Ringer-Lösung gemischt werden.

Sowohl Studien mit Glasflaschen als auch mit unterschiedlichen Infusionsbeuteln und Infusionsschläuchen aus Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen (vorgefüllt mit 0,9 % Kochsalzlösung oder 5 % Glukoselösung) zeigten keine Inkompatibilitäten mit Zometa.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Zometa-Infusionslösung ist nach Verdünnung mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5 % Glukoselösung 24 Stunden bei 2 °C–8 °C stabil.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

Nach aseptischer Verdünnung wird empfohlen, die verdünnte Lösung unverzüglich zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeit und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Benutzers. Die Zeitdauer zwischen Verdünnung, Aufbewahrung in einem Kühlschrank bei 2 °C–8 °C und dem Ende der Anwendung darf 24 Stunden nicht übersteigen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zometa 4 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung steht in Packungen mit 1 bzw. 4 bzw. 10 Durchstechflaschen zur Verfügung. Nicht alle Packungsgrößen müssen sich im Handel befinden.

Durchstechflaschen:

5 ml Durchstechflaschen aus durchsichtigem, farblosem Kunststoff (Cycloolefin-Copolymer) mit einem Fluoropolymerbeschichteten Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit einem Schnappdeckel aus Kunststoff.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung müssen 5 ml Konzentrat aus einer Durchstechflasche oder die erforderliche entnommene Menge an Konzentrat mit 100 ml einer kalziumfreien Infusionslösung (0,9 % Kochsalzlösung oder 5 % Glukoselösung) weiter verdünnt werden. Im Falle einer Kühlschrankschlagerung muss die gekühlte Lösung vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

### 7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

### 8. Zulassungsnummern

EU/1/01/176/004–006

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der ersten Zulassung: 24. 03. 2003  
Datum der ersten Verlängerung: 20. 03. 2006

### 10. Stand der Information

Juni 2007

### 11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

### 12. Packungsgrößen

Packung mit 1 Durchstechflasche N 1  
Packung mit 4 Durchstechflaschen N 2  
Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen

### 13. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH  
90327 Nürnberg

#### Hausadresse:

Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653  
Internet/E-Mail: [www.novartispharma.de](http://www.novartispharma.de)

#### Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00  
Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin



## ***CURRICULUM VITAE***



### **Prof. Dr. med. Peyman Hadji**

Referent der Vorträge:

Bisphosphonate bei Knochenmetastasen  
Langfristige Perspektiven mit Zoledronsäure

1983-1990	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg und der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt
seit 1996	Assistenz- und Oberarzt an der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Onkologie und gynäkologische Endokrinologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
2000	Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe
seit 2001	Leiter des Schwerpunkts gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie sowie geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
2006	Ernennung zum apl. Professor an der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin
2007	Ernennung zum ordentlichen Professor an der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin
Kontakt:	Philipps-Universität Marburg Prof. Dr. med. Peyman Hadji Baldingerstraße 35034 Marburg Telefon: 06421 – 2866 486 E-Mail: <a href="mailto:hadji@med.uni-marburg.de">hadji@med.uni-marburg.de</a>

## Das Virtual Press Office (VPO) von Novartis Oncology

Im Virtual Press Office (VPO) erhalten Sie als JournalistIn mit onkologischem Schwerpunkt alle wichtigen Pressematerialien und Informationen zu aktuellen Forschungsaktivitäten und einzelnen Produkten von Novartis Oncology. Diese Serviceplattform umfasst alle Pressemeldungen und umfangreiches Text- und Bildmaterial.

### Anmeldung und Login

So nutzen Sie den kostenlosen Service des VPO:

- Geben Sie [www.novartis oncologyvpo.com](http://www.novartis oncologyvpo.com) in Ihren Browser ein.
- Klicken Sie auf der Homepage in der linken Menüleiste *First time user? Click here* an.
- Geben Sie im Anmeldeformular Ihren Namen, E-Mail-Adresse, Benutzername und Passwort an.
- Damit sind Sie angemeldet und haben unbegrenzt Zugriff auf das VPO von Novartis Oncology.

**To log in, enter your username and password**

Username

Password

**Select the language of your choice for the site navigation**

Language

[Enter](#)

**Media User Registration**

To register, please fill out the form below and click Submit. Fields marked with an asterisk (\*) are required.

\* First name

\* Last name

Affiliation Media outlet

Title

\* Country

\* E-mail

\* Confirm E-mail

\* User name

\* Password

\* Confirm password

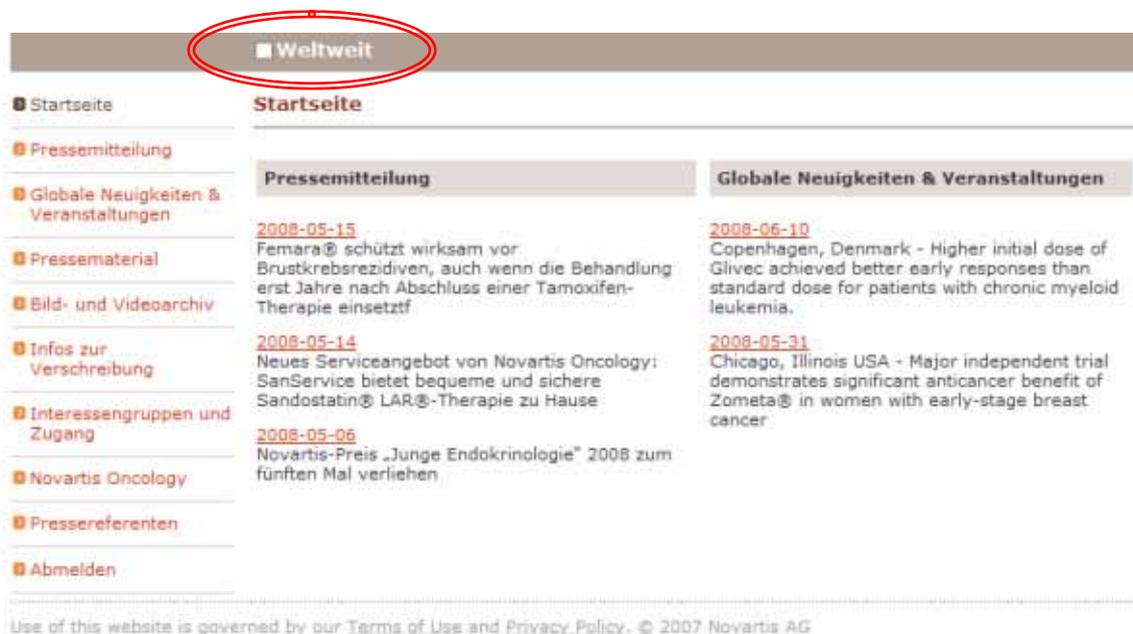
**First time user?**  
To register for the free VPO service, [Click here](#).

**Forgot your password?**  
To retrieve it, [Click Here](#).

## Navigation

Nach erfolgreichem Login befinden Sie sich auf der VPO-Startseite. Über die Menüleiste können Sie auf umfangreiches **Pressematerial** wie Factsheets oder Backgrounder zu den einzelnen Produkten als auch zu Novartis Oncology zurückgreifen. Das **Bild- und Videoarchiv** ermöglicht das Herunterladen von Bildern, Packshots und Grafiken in druckfähiger Qualität. Außerdem sind die Kontaktdaten der Pressereferenten für eventuelle Rückfragen angegeben.

Der Modus *weltweit* ermöglicht Ihnen den Zugriff auf das VPO von **Novartis Oncology global** – eine zusätzliche Informationsquelle, die neben zahlreichen internationalen Pressemitteilungen, Bildern und Grafiken auch umfangreiches Videomaterial enthält.



The screenshot shows the Novartis Oncology VPO website interface. At the top, a dark brown navigation bar contains the word "Weltweit" in white text, which is circled in red. Below this, a sidebar on the left lists navigation options: Startseite, Pressemitteilung, Globale Neuigkeiten & Veranstaltungen, Pressematerial, Bild- und Videoarchiv, Infos zur Verschreibung, Interessengruppen und Zugang, Novartis Oncology, Pressereferenten, and Abmelden. The main content area is titled "Startseite" and is divided into two columns. The left column is titled "Pressemittteilung" and contains three news items with dates and headlines: "2008-05-15 Femara® schützt wirksam vor Brustkrebsrezidiven...", "2008-05-14 Neues Serviceangebot von Novartis Oncology: SanService bietet bequeme und sichere Sandostatin® LAR®-Therapie zu Hause", and "2008-05-06 Novartis-Preis „Junge Endokrinologie“ 2008 zum fünften Mal verliehen". The right column is titled "Globale Neuigkeiten & Veranstaltungen" and contains two news items: "2008-06-10 Copenhagen, Denmark - Higher initial dose of Glivec achieved better early responses than standard dose for patients with chronic myeloid leukemia." and "2008-05-31 Chicago, Illinois USA - Major independent trial demonstrates significant anticancer benefit of Zometa® in women with early-stage breast cancer". At the bottom of the page, a footer states: "Use of this website is governed by our Terms of Use and Privacy Policy. © 2007 Novartis AG".

In den Rubriken Pressemitteilung, Globale Neuigkeiten & Veranstaltungen sowie Pressematerial können Sie über eine Such- und Filterfunktion nach bestimmten Unterlagen und Informationen recherchieren.

Novartis Oncology hat zu den ASCO-Daten von Zometa auch ein Sub-VPO eingerichtet, welches Sie unter [www.novartis oncologyvpo.com/zometa/](http://www.novartis oncologyvpo.com/zometa/) erreichen. Hier finden Sie nach einer erneuten Anmeldung umfangreiches Presse-, Bild- und Videomaterial zu den ABCSG-12-Ergebnissen. Ein regelmäßiger Besuch lohnt sich für Sie – bleiben Sie auf dem neuesten Stand!