

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Votrient® (Pazopanib)

Indikation

Votrient® ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.

Bewertung

Pazopanib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor an mehreren Rezeptoren (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGFR-1,-2,-3; Platelet-Derived Growth Factor, PDGFR- α und - β ; Stem Cell Factor, c-KIT).

Bisher ist nicht belegt, ob Pazopanib gegenüber anderen verfügbaren Therapien des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms Vorteile bietet. Die zur Zulassung vorgelegten Daten zeigen eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 5 Monate im Vergleich zu Placebo, jedoch keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Klinische Studien

Für die Zulassung wurde eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie vorgelegt, in der Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC) Pazopanib 800 mg/Tag (n = 290) oder Placebo (n = 145) erhielten. Patienten waren entweder nicht (n = 233) oder mit Zytokinen (IL-2 oder Interferon- α ; n = 202) vorbehandelt und hatten eine klarzellige oder überwiegend klarzellige Histologie. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), ein sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben (OS). Das mediane PFS war unter Pazopanib signifikant länger (9,2 Monate; 95 % Konfidenzintervall [CI]: 7,4–12,9) als unter Placebo (4,2 Monate; 95 % CI: 2,8–4,2); Hazard Ratio [HR]: 0,46 (95 % CI: 0,34–0,62; stratifizierter Logrank-Test [sLR]: $p < 0,0000001$). Eine geplante Interimsanalyse (nach Auftreten von 40 % der Ereignisse) zeigte ein medianes OS von 21,1 Monaten (19,3 Monate bis nicht kalkulierbar) im Pazopanib-Arm und 18,7 Monaten (14,6–20,1 Monate) im Placebo-Arm. Das vorab festgelegte nach O'Brien-Fleming adjustierte Signifikanzniveau für die Interimsanalyse von $p \leq 0,004$ für den Nachweis der Überlegenheit wurde nicht erreicht (HR 0,73; 99,16 % CI: 0,47–1,12).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Hypertonie, Geschmacksstörung inkl. Verlust des Geschmackssinns, Appetitminderung inkl. Anorexie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Leberfunktionsstörung, Hypothyreose, Parästhesie, Schwindel, Dysphonie, Nasenbluten, Stomatitis, PPE-Syndrom¹, Pigmentverlust, Haarausfall, Proteinurie, Myalgie, Ödem, Asthenie, Erhöhung des Kreatinins.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Zerebrovaskulärer Insult, TIA², Myokardinfarkt, Herzversagen, hypertensive Krise, Hämorrhagie, Lungenblutung, Lungenembolie, retroperitoneale Blutung, Peritonitis, Pankreatitis, Dickdarm-, Dünndarmperforation, enterokutane Fistel, GI-Blutung³, Leberversagen, Hepatitis, Hautexfoliation, Harnwegsblutung, verlängertes QT-Intervall.

Interaktionen, Kontraindikationen

Interaktionen: Starke Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Itraconazol, Clarithromycin, Grapefruitsaft) und der Transportproteine BCRP und P-gp (z. B. Ketoconazol oral / i.v.) erhöhen die Pazopanib-Konzentration im Plasma und sollten gemieden werden. CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) erniedrigen die Pazopanib-Konzentration im Plasma und sollten gemieden werden.

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere Leberfunktionsstörung.

Bei schwerwiegender Hypertonie wird eine Unterbrechung der Behandlung empfohlen, bei nephrotischem Syndrom das Absetzen. Vorsicht bei QT-Verlängerung, erhöhtem Risiko für arterielle thrombotische und hämorrhagische Ereignisse, GI-Perforationen und Fisteln.

¹ palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom; ² transitorische ischämische Attacke; ³ gastrointestinale Blutung

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Votrient® (Pazopanib)	
Ältere Patienten	<p>Patienten ab 65 Jahren: Nur begrenzte Daten zur Anwendung.</p> <p>Eine größere Empfindlichkeit einzelner älterer Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.</p>
Kinder und Jugendliche	<p>Patienten unter 18 Jahren: Anwendung wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.</p>
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Kreatinin-Clearance > 30 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Kreatinin-Clearance < 30 ml/min: Keine Erfahrungen bei dieser Patientengruppe.</p>
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>Keine ausreichende Prüfung der Sicherheit und Pharmakokinetik bei dieser Patientengruppe.</p> <p>Leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung: Anwendung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung.</p> <p>Leichte Leberfunktionsstörung: Dosisempfehlung kann aufgrund unzureichender Daten nicht gegeben werden.</p> <p>Mäßige Leberfunktionsstörung: Reduzierte Dosis von 200 mg/Tag wird empfohlen.</p> <p>Schwere Leberfunktionsstörung: Kontraindiziert.</p>
Anwendung bei Schwangeren	<p>Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.</p> <p>Darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung aufgrund des klinischen Zustandes der Patientin erforderlich ist.</p> <p>Die Patientin sollte über das potentielle Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode zu verwenden und während der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.</p>
Anwendung bei Stillenden	<p>Die Sicherheit einer Anwendung in der Stillzeit ist nicht bekannt.</p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Pazopanib in die Muttermilch übergeht.</p> <p>Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Während der Behandlung sollte nicht gestillt werden.</p>

Dosierung und Kosten

Votrient® (Pazopanib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	1 x 800 mg ³	49.117,32

Stand Lauertaxe: 01.12.2010

¹Dosierung gemäß Fachinformation; ²Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ³zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollte eine Dosismodifikation stufenweise in 200-mg-Schritten auf Basis der individuellen Verträglichkeit erfolgen.

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

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Votrient®](#) vom 08.07.2010.