

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Taxotere[®], Docetaxel Winthrop[®] (Docetaxel)

– neu zugelassene Indikation –

Indikation

Taxotere[®] und Docetaxel Winthrop[®] sind jetzt auch zugelassen in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen.

Bewertung

Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz. Sie wirkt über eine gesteigerte Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli und hemmt auch die Depolymerisation. In vitro zerstört Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen.

Es liegen nur Daten aus einer nicht-verblindeten Studie mit erheblichen methodischen Schwächen vor. Diese zeigt einen Vorteil eines Therapieregimes mit Docetaxel gegenüber Fluorouracil für das krankheitsfreie Überleben, jedoch kein signifikant besseres Gesamtüberleben. Vergleiche mit anderen taxanhaltigen Kombinationen fehlen. Ein Zusatznutzen gegenüber bisherigen Therapien ist daher nicht nachgewiesen. Zudem war die Behandlung mit Docetaxel deutlich toxischer.

Klinische Studien

Für die Indikationserweiterung wurde eine offene, randomisierte Phase-III-Studie vorgelegt. Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (1998 St.-Gallen-Kriterien) nach Operation erhielten adjuvant Doxorubicin 50 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² entweder plus Docetaxel 75 mg/m² (n = 539; TAC-Arm) oder plus Fluorouracil 500 mg/m² (n = 521; FAC-Arm). Die Therapieregime wurden alle 3 Wochen 1 x über 6 Zyklen gegeben. Im TAC-Arm wurden prophylaktisch Antibiotika sowie G-CSF gegeben. Alle Probanden mit positivem Rezeptorstatus erhielten nach dem letzten Zyklus 20 mg/Tag Tamoxifen über 5 Jahre, eine Bestrahlung 57,3 % im TAC- und 51,2 % im FAC-Arm. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS), sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und Lebensqualität (LQ). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 77 Monaten hatte die Behandlung mit TAC vs. FAC einen signifikant positiven Effekt auf das DFS, Hazard Ratio [HR]: 0,68 (95 % Konfidenzintervall [CI]: 0,49–0,93; p = 0,014). Der Unterschied war vor allem auf die seltenere Diagnose sekundärer primärer Tumore (2,4 % vs. 5,0 %) und Lokalrezidive (0,7 % vs. 3,3 %), weniger auf eine Reduktion von Fernmetastasen (7,4 % vs. 8,3 %) zurückzuführen. Nach 5,7 % der Ereignisse konnte kein signifikanter Unterschied im OS zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (HR TAC vs. FAC: 0,76; 95 % CI: 0,46–1,26; p = 0,29). Unter TAC nahm die LQ bis zum letzten Zyklus signifikant stärker ab als unter FAC (p = 0,0007).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10): (neutropenische) Infektion, Anämie, (febrile) Neutropenie, Thrombozytopenie, Anorexie, periphere sensorische Neuropathie, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Diarrhö, Alopezie, Nagelveränderungen, Amenorrhö, Asthenie, periphere Ödeme.

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Überempfindlichkeitsreaktionen, Arrhythmie, Hypotonie, Phlebitis.

Gelegentlich (≥ 1/1000; < 1/100): Synkopen, Neurotoxizität, Somnolenz, Lymphödem.

Die Kardiotoxizität wurde nicht hinreichend untersucht.

Interaktionen, Kontraindikationen

Interaktionen: Docetaxel wird über CYP3A4 metabolisiert. Starke CYP3A4-Hemmer (wie Ritonavir, Itraconazol) könnten zu reduzierter Docetaxel-Toleranz führen.

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Neutrophilenzahl < 1500 Zellen/mm³, schwere Leberfunktionsstörungen.

Vorsicht bei komplizierter Neutropenie, gastrointestinalen Symptomen (wie frühzeitigen Abdominalschmerzen und Abwehrspannung), Symptomen der kongestiven Herzinsuffizienz. Hämatologische Nachbeobachtung ist wegen Risiko für verzögerte Myelodysplasie, myeloische Leukämie notwendig.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Taxotere [®] , Docetaxel Winthrop [®] (Docetaxel)	
Ältere Patienten	Es ergeben sich keine speziellen Anweisungen für die Behandlung von älteren Menschen.
Kinder und Jugendliche	Es gibt keine relevanten Anwendungsmöglichkeiten bei pädiatrischen Patienten in der Indikation Brustkrebs.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Stark eingeschränkte Nierenfunktion: Es liegen keine Daten für die Behandlung dieser Patientengruppe vor.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Es liegen keine Daten über eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit verminderter Leberfunktion vor. Schwere Leberfunktionsstörung: Darf nicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren	Darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig indiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollen dahingehend belehrt werden, dass sie nicht schwanger werden dürfen und dass der Arzt umgehend zu informieren ist, sollte dies dennoch eintreten. Während der Therapie sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Männer, die mit Docetaxel behandelt werden, sind darauf hinzuweisen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Docetaxel in die Muttermilch übergeht. Das Stillen muss für die Dauer der Therapie unterbrochen werden.

Dosierung und Kosten

Taxotere [®] , Docetaxel Winthrop [®] (Docetaxel)			
Darreichungsform	Dosis ^{1,2}	Kosten für 6 Zyklen [€] ³	
Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung	75 mg/m ² alle 3 Wochen + Doxorubicin und Cyclophosphamid	teilmengengenau: Taxotere [®] : 8556,44 Docetaxel Winthrop [®] : noch nicht verfügbar	auf Packungsgröße bezogen: Taxotere [®] : 8873,34 Docetaxel Winthrop [®] : noch nicht verfügbar

Stand Lauertaxe: 01.12.2010

¹Dosierung gemäß Fachinformation; ²die einstündige Infusion von Docetaxel erfolgt nach der Gabe von Doxorubicin 50 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m²; eine primäre G-CSF-Prophylaxe sollte in Betracht gezogen werden; ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

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) [Taxotere[®]](#) und [Docetaxel Winthrop[®]](#) vom 30.07.2010.