

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Jevtana® (Cabazitaxel)

Indikation

In Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapie-schemata vorbehandelt sind.

Bewertung

Zur Erstlinienchemotherapie für Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom wird Docetaxel in Kombination mit Prednison eingesetzt. Das für die Zweitlinienchemotherapie zugelassene Cabazitaxel zeigt bei Patienten mit Krankheitsprogression (während oder nach Absetzen von Docetaxel) ein um 2,4 Monate verlängertes Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu Mitoxantron. Ob dies einen therapeutischen Fortschritt darstellt, kann derzeit aufgrund der unter Cabazitaxel häufiger auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, insbesondere febrile Neutropenien und ausgeprägte Diarrhöen mit behandlungsbedingter erhöhter Letalität, sowie fehlender Ergebnisse zur Lebensqualität nicht beurteilt werden.

Pharmakologie und klinische Studien

Cabazitaxel (CBZ) ist wie Docetaxel ein semisynthetisch hergestelltes Taxan, dessen antineoplastische Wirkung auf der Stabilisierung der Mikrotubuli beruht, die bei der Zellteilung eine wichtige Bedeutung haben. Taxane verhindern den Abbau (Depolymerisation) der Mikrotubuli und damit der Zellteilung. Dies führt zur Blockade des Zellzyklus und zur Hemmung der Zellproliferation.

In der zulassungsrelevanten, offenen randomisierten Phase-III-Studie TROPIC wurden 755 zuvor mit einem Docetaxel-basierten Regime behandelte Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, deren Erkrankung unter oder nach Beendigung der Therapie mit Docetaxel progredient war, untersucht. Einschlusskriterien waren u. a. eine Krankheitsprogression nach RECIST¹-Kriterien bei Patienten mit messbarer Erkrankung (mind. eine viszerale od. eine Weichteilmetastase) oder ein Anstieg des PSA²-Wertes unter Docetaxel-Therapie bei Patienten ohne messbare Erkrankung oder das Auftreten einer neuen Läsion sowie ein Allgemeinzustand von 0–2 gemäß ECOG³ (ECOG 0–1: Mitoxantron-Arm 91,2 %, CBZ-Arm 92,6 %). Alle 3 Wochen erhielten die Patienten täglich 10 mg Prednison oral und randomisiert 25 mg/m² CBZ i.v. (n = 378; im Median 6 Zyklen [3–10]) oder 12 mg/m² Mitoxantron i.v. (n = 377; im Median 4 Zyklen [2–7]). Das mediane Gesamtüberleben, primärer Endpunkt der Studie, lag im CBZ-Arm bei 15,1 Monaten vs. 12,7 Monaten im Mitoxantron-Arm (HR⁴ 0,70; 95 % CI⁵: 0,59–0,83; p < 0,0001). Sekundäre Endpunkte waren u. a. progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechraten (RR), Anstieg bzw. Abfall des PSA. Die RR im CBZ-Arm lag bei 14,4 % (95 % CI: 9,6–19,3) und im Mitoxantron-Arm bei 4,4 % (95 % CI: 1,6–7,2) (p = 0,0005). Das PFS betrug im CBZ-Arm 2,8 Monate vs. 1,4 Monate im Mitoxantron-Arm (HR 0,74; 95 % CI: 0,64–0,86; p < 0,0001) und die mediane Zeit bis zum Anstieg des PSA-Wertes 6,4 Monate (95 % CI: 5,1–7,3) im CBZ-Arm vs. 3,1 Monate (95 % CI: 2,2–4,4) im Mitoxantron-Arm. Die PSA-Ansprechraten (Abnahme ≥ 50 % bei Patienten mit Ausgangswerten ≥ 20 µg/l) lag bei 39,2 % (95 % CI: 33,9–44,5) im CBZ- vs. 17,8 % (95 % CI: 13,7–22,0) im Mitoxantron-Arm (p = 0,0002). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 39,1 % der Patienten im CBZ- vs. 20,8 % im Mitoxantron-Arm auf. Todesfälle als behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse traten 30 Tage nach der letzten Infusion unter CBZ häufiger auf als unter Mitoxantron (n = 18 [4,9 %] vs. n = 7 [1,9 %]).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10): Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Geschmacksstörungen, Dyspnoe, Husten, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Alopezie Abdominal-, Rückenschmerzen, Arthralgie, Hämaturie, Ermüdung, Asthenie, Fieber. **Häufig** (≥ 1/100, < 1/10): Sepsis, septischer Schock, Zellulitis, Harnwegsinfektionen, Influenza, Herpes zoster, Candidiasis, febrile Neutropenie, Anorexie, Dehydratation, Angst, periphere (sensorische) Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Hypotonie, tiefe Beinvenenthrombose, Schmerzen im Oropharynx, Pneumonie, Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch, Hämorrhoiden, gastroösophageale Refluxkrankheit, Rektalblutung, Schmerz in einer Extremität, Muskelspasmen, akutes u. chron. Nierenversagen, Dysurie, Pollakisurie, peripheres Ödem, Schleimhautentzündungen, Schmerzen, Gewichtsabnahme.

¹Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; ²prostata-spezifisches Antigen; ³Eastern Cooperative Oncology Group; ⁴Hazard Ratio; ⁵Konfidenzintervall

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Saquinavir) und von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin) sollte vermieden werden. Die Plasmakonzentration von CBZ kann durch CYP3A4-Inhibitoren erhöht und durch CYP3A4-Induktoren erniedrigt werden. Gabe von (attenuierten) Lebendimpfstoffen kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann aber vermindert sein. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen CBZ, gegen andere Taxane oder einen der sonstigen Bestandteile in der Formulierung; Neutrophilenzahl unter $1500/\text{mm}^3$; gleichzeitige Impfung mit einem Gelbfieberimpfstoff. **Warnhinweise:** Um das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen zu vermindern, wird vor der Gabe von CBZ die i.v. Gabe eines Antihistaminikums, Kortikosteroids und H₂-Antagonisten empfohlen. Bei febriler Neutropenie oder länger anhaltender Neutropenie soll die CBZ-Dosis reduziert werden. Die Behandlung der Patienten darf erst bei Erreichen einer Neutrophilenzahl von mind. $1500/\text{mm}^3$ wieder aufgenommen werden. Bei persistierender peripherer Neuropathie \geq Grad 2 sollte die CBZ-Dosis von $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ auf $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ reduziert werden. Während der Behandlung mit CBZ soll eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sichergestellt und der Patient angewiesen werden, jede Änderung des täglichen Urinvolumens sofort mitzuteilen. Vor Beginn der Behandlung, mit jeder Blutuntersuchung sowie immer bei Veränderung der Urinmenge ist der Serumkreatininwert zu messen. Bei Auftreten von Nierenversagen \geq Grad 3 gemäß CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0 Behandlung mit CBZ abbrechen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Jevtana® (Cabazitaxel)	
Ältere Patienten	Keine spezielle Dosisanpassung empfohlen.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung bei Kindern/Jugendlichen < 18 Jahren.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CL_{CR}]: $50\text{--}80 \text{ ml}/\text{min}$): Keine Anpassung der Dosis erforderlich. Mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (CL_{CR} : $30\text{--}50 \text{ ml}/\text{min}$), schwere Einschränkung der Nierenfunktion ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ ml}/\text{min}$) oder Nierenerkrankung im Endstadium: Mit Vorsicht behandeln und während der Behandlung sorgfältig überwachen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Eingeschränkte Leberfunktion (Bilirubin \geq 1-Fache des oberen Normalwertes oder AST und/oder ALT \geq 1,5-Fache der oberen Normalwerte): Cabazitaxel sollte nicht angewendet werden.
Patienten mit Anämie	Hämoglobinwert < $10 \text{ g}/\text{dl}$: Es ist Vorsicht geboten und je nach klinischer Indikation sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Anwendung von Cabazitaxel während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten.
Anwendung bei Stillenden	Keine Anwendung von Cabazitaxel während der Stillzeit.

Dosierung und Kosten

Jevtana® (Cabazitaxel)			
Darreichungsform	Dosis pro Zyklus ¹	Kosten für 6 Behandlungszyklen [€] ^{2,3,4}	
Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusion	$25 \text{ mg}/\text{m}^2$ KOF alle 3 Wochen ⁵ + Prednison/Prednisolon ⁶	teilmengengenau: 21.302,10 + Prednison/Prednisolon	auf Packungsgröße bezogen: 28.402,80 + Prednison/Prednisolon

Stand Lauertaxe: 15.06.2011

¹Dosierung gemäß Fachinformation (FI), medikamentöse Vorbehandlung s. FI; ²Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import (hier nur 1 Präparat); gesetzl. Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ³Kostenberechnung für durchschnittl. Körperoberfläche von $1,8 \text{ m}^2$; ⁴angelehnt an TROPIC-Studie mit Median von 6 Behandlungszyklen; ⁵als 1-stündige i.v. Infusion; ⁶ $10 \text{ mg}/\text{d}$ p.o. während gesamter Behandlung.

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) [Jevtana®](#) vom 05.04.2011.