

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Tafinlar® (Dabrafenib) ▼<sup>1</sup>

### Indikation

Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

### Bewertung

**Etwa 50 % der malignen Melanome weisen die Mutation BRAF-V600 auf, davon 80–90 % BRAF-V600E und 10–15 % BRAF-V600K.**

**Nach Vemurafenib steht mit Dabrafenib ein weiteres oral applizierbares Monotherapeutikum zur Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600E-positiven Melanoms in Deutschland zur Verfügung.**

**In einer randomisierten offenen Phase-III-Studie (BREAK-3) wurden Dabrafenib und Dacarbazin (DTIC) nur bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und BRAF-V600E-Mutation verglichen. Bei Tumorprogression konnten die DTIC-Patienten in den Dabrafenib-Arm wechseln. Zum vorab festgelegten Auswertungszeitpunkt (12/2011) betrug der primäre Endpunkt medianes progressionsfreies Überleben (PFS) 5,1 Monate unter Dabrafenib und 2,7 Monate unter DTIC. Eine Post-hoc-Analyse (06/2012) zeigte ein medianes PFS von 6,9 Monaten unter Dabrafenib vs. 2,7 Monate unter DTIC. In einer weiteren Post-hoc-Analyse (12/2012) lag nach 12 Monaten das Gesamtüberleben (OS) unter Dabrafenib bei 70 % im Vergleich zu 63 % unter DTIC. Das mediane OS betrug 18,2 Monate vs. 15,6 Monate. Die Validität der Aussagen zum OS ist aufgrund der bisher eingetretenen Ereignisse (Todesfälle: 42 % Dabrafenib vs. 44 % DTIC) und des erlaubten Cross-over begrenzt. Die Einschränkung der Lebensqualität unterschied sich nicht unter der Therapie mit Dabrafenib oder DTIC.**

**Bei der Verordnung muss die Wirksamkeit von Dabrafenib in Relation zu dessen hoher Toxizität (z. B. häufigeres Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen, Pyrexie, Rash, Arthralgie) im Vergleich zu DTIC gesetzt werden.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungsweges. V600-Mutationen im Gen, das die BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodiert, führen zu verstärkter Zellproliferation und verhindern den programmierten Zelltod (Apoptose).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib (n = 187) wurde in einer randomisierten, offenen klinischen Phase-III-Studie (BREAK-3) im Vergleich zu DTIC (n = 63) bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem Stadium-III-) oder metastasiertem (Stadium-IV-) Melanom mit der BRAF-V600E-Mutation untersucht. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit hinsichtlich des PFS. Das OS war sekundärer Endpunkt. Patienten im DTIC-Arm durften nach unabhängiger radiologischer Bestätigung der initialen Progression auf Dabrafenib wechseln. 98,4 % der Patienten hatten einen ECOG<sup>2</sup>-Performance-Status von 0 oder 1, 97 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung (s. Tabelle).

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten im Dabrafenib-Arm häufiger als im DTIC-Arm auf (15 % vs. 3 %). Kutane Plattenepithelkarzinome

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

<sup>2</sup> ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

traten bei 4 % (n = 7) der Patienten unter Behandlung mit Dabrafenib, aber bei keinem der Patienten im DTIC-Arm auf. Die Zahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu einer Dosisanpassung oder zu einem Therapieabbruch führten, war im Dabrafenib- und DTIC-Arm gleich (3 % vs. 3 % bzw. 18 % vs. 17 %).

Endpunkt	Dabrafenib	Dacarbazin	HR (95 % CI)	p-Wert
<b>19.12.2011</b>				
Medianes PFS (Monate)	5,1	2,7	0,30 (0,18–0,53)	< 0,0001
Anzahl Todesfälle (%)	21/187 (11 %)	9/63 (14 %)	0,61 (0,25–1,48)	
Medianes OS	NR*	NR*		
<b>25.06.2012</b>				
Medianes PFS (Monate)	6,9	2,7	0,35 (0,20–0,61)	
Anzahl Todesfälle (%)	55/187 (29 %)	21/63 (33 %)	0,75 (0,44–1,29)	
Medianes OS	NR*	NR*		
<b>18.12.2012</b>				
Medianes PFS (Monate)	4,3			
Anzahl Todesfälle (%)	78/187 (42 %)	28/63 (44 %)	0,76 (0,48–1,21)	
Medianes OS (Monate)	18,2 (16,6; NR*)	15,6 (12,7; NR*)		

\*NR: nicht erreicht

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Papillom, Hyperkeratose, Haarausfall, Hautausschlag, palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Husten, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Pyrexie, Fatigue, Schüttelfrost, Asthenie.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Plattenepithelkarzinom der Haut, seborrhoische Keratose, Akrochordon (Saitenwarze), Basalzellkarzinom, trockene Haut, Pruritus, aktinische Keratose, Hautläsion, Erythem, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Verstopfung, grippeartige Erkrankung, Verringerung der LVEF.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): neue primäre Melanome, Überempfindlichkeit, Pannikulitis, Uveitis, Pankreatitis, Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Nephritis, QT-Verlängerungen.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

### Interaktionen:

- Dabrafenib ist ein Substrat der metabolisierenden Enzyme CYP2C8 und CYP3A4, die aktiven Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib sind CYP3A4-Substrate. Starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 können wahrscheinlich die Dabrafenib-Konzentration erhöhen bzw. erniedrigen. Wenn möglich sollten alternative Arzneimittel während der Behandlung mit Dabrafenib in Erwägung gezogen werden. Vorsicht ist geboten, wenn starke Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Nefazodon, Clarithromycin, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Atazanavir) zusammen mit Dabrafenib gegeben werden. Die gemeinsame Gabe von Dabrafenib zusammen mit starken Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) sollte vermieden werden.
- Dabrafenib ist ein starker Enzyminduktor und erhöht die Synthese vieler Arzneimittel-metabolisierender Enzyme, wie CYP3A4, die CYP2Cs und CYP2B6, sowie Transportproteine. Dies führt zu erniedrigten Plasmakonzentrationen vieler über diese Enzyme verstoffwechselter Arzneimittel und kann den Trans-

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

port einiger Arzneimittel beeinflussen. Detaillierte Informationen zu den durch Dabrafenib beeinflussten Wirkstoffen sind der Fachinformation zu entnehmen.

#### **Kontraindikationen:**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

#### **Warnhinweise:**

- Die Dabrafenib-Gabe sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf  $> 38,5^{\circ}$  C steigt, die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion untersucht werden. Nach Abklingen des Fiebers kann Dabrafenib erneut unter Prophylaxe mit NSAR oder Paracetamol gegeben werden. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen und Symptomen verbunden ist, sollte Dabrafenib nach Abklingen des Fiebers in reduzierter Dosis gegeben werden.
- Vor Einnahme von Dabrafenib muss ein BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.
- Bei mit Dabrafenib behandelten Patienten wurden Fälle von kutanem Plattenepithelkarzinom (cuSCC) (einschließlich solcher, die als Keratoakanthom oder gemischer Keratoakanthom-Subtyp klassifiziert wurden) berichtet. Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der cuSCC durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für sechs Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Einleitung einer weiteren antineoplastischen Therapie fortgeführt werden. Aufgetretene cuSCCs sollten mittels dermatologischer Exzision behandelt und die Dabrafenib-Behandlung ohne eine Dosisreduktion weitergeführt werden.
- In klinischen Studien wurde über neu aufgetretene Fälle primärer Melanome berichtet. Diese Fälle wurden innerhalb der ersten fünf Monate der Therapie identifiziert, mittels Exzision behandelt und erforderten keine Modifikation der Behandlung. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen. Die Patienten sollen aufgefordert werden, ihren Arzt über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.
- Vor Beginn der Behandlung sollte bei den Patienten eine Untersuchung des Kopf- und Halsbereichs durchgeführt werden mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten als minimale Maßnahme sowie eine CT-Aufnahme des Thorax/des Abdomens. Während der Behandlung sollten die Patienten wie klinisch geboten überwacht werden, einschließlich Untersuchungen des Kopf- und Halsbereichs alle drei Monate und CT-Aufnahmen des Thorax/Abdomens alle sechs Monate. Rektale Untersuchungen und (bei Frauen) des Beckens werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen oder wie klinisch indiziert. Das große Blutbild sollte wie klinisch indiziert bestimmt werden. Nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib sollte die Überwachung auf nichtkutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen für bis zu weitere sechs Monate weitergeführt werden oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie.
- Vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach Dosisänderungen müssen bei allen Patienten EKG und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden. Eine weitere Überwachung insbesondere bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wird während der ersten drei Monate der Behandlung in monatlichen Abständen, danach alle drei Monate oder häufiger, wenn klinisch geboten, empfohlen. Die Einleitung einer Behandlung mit Dabrafenib wird bei Patienten mit einem QTc-Wert von  $> 500$  Millisekunden (ms) nicht empfohlen. Falls während der Behandlung der QTc-Wert 500 ms überschreitet, sollte die Behandlung mit Dabrafenib vorübergehend unterbrochen werden, Elektrolytstörungen (einschließlich Magnesium) sollten korrigiert und kardiale Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (wie z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) kontrolliert werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, sollte erst erfolgen, sobald der QTc-Wert wieder unter 500 ms gefallen ist. Ein dauerhaftes Absetzen der Dabrafenib-Behandlung wird empfohlen, wenn der QTc-Wert sowohl auf Werte  $> 500$  ms steigt als auch um mehr als 60 ms von den Werten vor Behandlungsbeginn abweicht.



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

- Schwere ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis und Iritis sind berichtet worden. Die Patienten sollten routinemäßig auf ophthalmologische Veränderungen (verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) überwacht werden.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Tafinlar® (Dabrafenib)	
<b>Ältere Patienten</b>	Patienten > 65 Jahre: Keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Keine Zulassung.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Nierenfunktionsstörungen: Es liegen keine klinischen Daten vor, die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht beurteilt werden. Dabrafenib sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Leichte Leberfunktionsstörungen: Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen: Es liegen keine klinischen Daten vor, die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht beurteilt werden. Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen kann es zu einer erhöhten Exposition kommen. Dabrafenib sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
<b>Frauen im gebärfähigen Alter</b>	Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode während und bis vier Wochen nach Beendigung der Behandlung. Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere Verhütungsmethode angewendet werden.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Keine Anwendung bei Schwangeren, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter wiegt das mögliche Risiko für den Fötus auf.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Dabrafenib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

## Dosierung und Kosten

Tafinlar® (Dabrafenib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1,2</sup>	Kosten pro Monat [€] <sup>3</sup>
Hartkapseln	2 x 150 mg	8670,19

Stand Lauertaxe: 15.01.2014

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation (PI); <sup>2</sup>Empfehlungen zu Dosisanpassungen sind der PI zu entnehmen; <sup>3</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Tafinlar®](#), erschienen am 18.09.2013.