

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Zaltrap® (Aflibercept)

Indikation

Zaltrap® in Kombination mit einer Chemotherapie aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) bei Progress unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime.

Bewertung

Zaltrap® (Aflibercept) wurde basierend auf einer placebokontrollierten Phase-III-Studie zugelassen. Alle Patienten erhielten eine Irinotecan-/5-Fluorouracil/Folinsäure-enthaltende Chemotherapie (FOLFIRI) und nach Randomisierung entweder Aflibercept oder Placebo.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (overall survival, OS). Dieses war im Aflibercept-Arm statistisch signifikant länger (1,4 Monate im Median) als im Standardarm: FOLFIRI plus Aflibercept medianes OS 13,5 Monate vs. FOLFIRI plus Placebo 12,1 Monate.

Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) wurden bei 62,5 % der Patienten im Standardarm und 83,5 % im Aflibercept-Arm dokumentiert. Zu einem endgültigen Therapieabbruch führten Nebenwirkungen im Standardarm bei 12,1 % und im Aflibercept-Arm bei 26,8 % der Patienten.

Insgesamt war die Therapie mit FOLFIRI plus Aflibercept mit einem statistisch signifikanten, geringen Überlebensvorteil assoziiert, führte jedoch gleichzeitig zu höheren Raten an schweren Nebenwirkungen und toxisitätsbedingten Therapieabbrüchen.

Somit ist die Nutzen-/Risikorelation für diesen Wirkstoff in der Behandlung des mCRC ebenso wie der Stellenwert in der Therapiesequenz im Vergleich zu anderen gegen VEGF gerichteten Therapien wie Bevacizumab noch unklar.

Pharmakologie und klinische Studien

Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, welches als spezifischer Inhibitor des „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF)-A und VEGF-B wirkt. Außerdem bindet Aflibercept den „Placenta Growth Factor“ (PGF). Über diese Inhibition wird die Neoangiogenese in Tumorzellen supprimiert und dadurch das Tumorstadium gestört – ein Prinzip, welches bereits mit anderen Wirkstoffen (z. B. Bevacizumab) Anwendung in der Behandlung des mCRC findet.

Aflibercept wurde in der Zulassungsstudie (EFC 10262 – VELOUR) in der Zweitlinientherapie des mCRC zusammen mit dem FOLFIRI-Schema geprüft (4 mg/kg i.v. über 1 Stunde an Tag 1 alle 2 Wochen). Es wurden 1226 Patienten in die Studie eingeschlossen (medianes Alter 61 Jahre, Spanne 19–86 Jahre, ECOG¹ 0–1 (d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = gehfähig) in 98 % und vorherige Therapie mit Bevacizumab in 28 % der Patienten). Bei den wenigen (n = 27) Patienten mit ECOG-Status 2 (gehfähig, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen) zeigte sich in einer Subgruppenanalyse ein Trend zu einem besseren progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS), nicht aber zu einer signifikanten Verlängerung des OS durch die zusätzliche Gabe von Aflibercept.

Insgesamt zeigte sich ein geringer Überlebensvorteil von 1,4 Monaten im Median für Aflibercept gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit FOLFIRI: FOLFIRI plus Aflibercept medianes OS 13,5 Monate (95 % Konfidenzintervall [CI] 12,52–14,95) vs. FOLFIRI plus Placebo 12,1 Monate (95 % CI 11,07–13,11) (Hazard Ratio [HR] 0,817; 95 % CI 0,713–0,937; p = 0,0032).

¹ ECOG = Performance Status nach Eastern Cooperative Oncology Group

Sekundäre Endpunkte waren das PFS und die Ansprechrate (objective response rate, ORR).

Das PFS war höher im Aflibercept-Arm im Median mit 6,9 Monaten (99,99 % CI 5,88–7,85) vs. 4,67 Monaten (99,99 % CI 4,07–5,55) im Standardarm (HR 0,758; 99,99 % CI 0,578–0,995; $p = 0,00007$).

Das ORR war ebenfalls im Aflibercept-Arm höher: Aflibercept-Arm ORR 19,8 % (95 % CI 16,4 %–23,2 %) vs. Standardarm 11,1 % (95 % CI 8,5 %–13,8 %), $p = 0,0001$.

Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 28 % (95 % CI 0,24–0,32) im Aflibercept-Arm vs. 18,7 % (95 % CI 0,15–0,22) im Standardarm.

Noch unklar ist, ob eine vorausgegangene Therapie mit anderen VEGF-Inhibitoren, wie Bevacizumab, die Effektivität von Aflibercept beeinflusst. Falls beispielsweise Bevacizumab in einer Therapielinie zuvor verabreicht wurde, könnte daraus eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Aflibercept resultieren. Die Untersuchung einer entsprechenden Subpopulation in der VELOUR-Studie ergab keine eindeutigen Ergebnisse zu dieser Frage, da die VELOUR-Studie insgesamt nicht die statistische Power hatte, um Überlegenheit gegen Placebo in einer bestimmten Subgruppe zu zeigen. Die schlechteren Ergebnisse bezüglich OS der mit Bevacizumab vorbehandelten 373 Patienten könnten auch zufällig sein.

FOLFIRI plus Aflibercept führte zu höheren Raten an schweren Nebenwirkungen und bei über einem Viertel der Patienten sogar zu einem Therapieabbruch. Es starben 2,3 % der Patienten im Aflibercept-Arm an Nebenwirkungen gegenüber 0,7 % im Standardarm.

Insgesamt ist die Abwägung von Risiko und Nutzen nicht eindeutig.

Entsprechende Biomarker, welche diejenigen Patienten identifizieren, die von einer Zusatztherapie mit Aflibercept am meisten profitieren würden, wären wünschenswert.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Infektion, verminderter Appetit, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Hypertonie, Blutung, Dyspnoe, Epistaxis, Dysphonie, Durchfall, Stomatitis, Bauchschmerzen, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Schwächezustände, Proteinurie, erhöhtes Serumkreatinin, erhöhte AST, erhöhte ALT.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): febrile Neutropenie, neutropenische Infektion/Sepsis, Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis, Überempfindlichkeit, Dehydratation, arterielle/venöse Thromboembolie, oropharyngeale Schmerzen, Rhinorrhö, Rektalblutung, Fistel, Stomatitis aphthosa, Hämorrhoiden, Proktalgie, Zahnschmerzen, Hauthyperpigmentierung.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), gastrointestinale Perforation, gestörte Wundheilung, nephrotisches Syndrom, thrombotische Mikroangiopathie.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Populationspharmakokinetische Untersuchungen und Vergleiche zwischen Studien ergaben keine pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Aflibercept und dem FOLFIRI-Regime.

Kontraindikationen:

- **Überempfindlichkeit** gegen den Wirkstoff Aflibercept oder einen der sonstigen Bestandteile.
- **Intravitreale Anwendung** aufgrund der hyperosmotischen Eigenschaften von Zaltrap[®].

Warnhinweise:

- **Blutungen:** Es besteht ein erhöhtes Risiko von Blutungen, einschließlich schwerwiegender und manchmal tödlicher Blutungsereignisse. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome von gastrointestinalen Blutungen und anderen schweren Blutungen hin überwacht werden. Patienten mit schwerwiegender Blutung darf Aflibercept nicht gegeben werden.
- **Thrombozytopenien:** Die Kontrolle des großen Blutbildes mit Thrombozyten wird zu Beginn der Therapie, vor Beginn jedes Aflibercept-Zyklus und wenn es klinisch angemessen erscheint, empfohlen. Die Gabe von

Aflibercept/FOLFIRI soll aufgeschoben werden, bis die Thrombozytenzahl bei $\geq 75 \times 10^9/l$ liegt.

- **Gastrointestinale (GI) Perforation:** Bei Patienten, die mit Aflibercept behandelt wurden, wurden Fälle von GI-Perforation, einschließlich tödlicher GI-Perforation, beobachtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer GI-Perforation hin überwacht werden. Bei Patienten, die eine GI-Perforation entwickeln, ist die Aflibercept-Behandlung abzubrechen.
- **Fistelbildung:** Bei mit Aflibercept behandelten Patienten kam es zu Fistelbildungen innerhalb und außerhalb des Gastrointestinaltrakts. Bei Patienten, bei denen sich Fisteln bilden, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden.
- **Hypertonie:** Bei Patienten, die mit einem Aflibercept/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurde ein erhöhtes Risiko für Hypertonie, Grad 3–4 beobachtet. Eine vorbestehende Hypertonie muss ausreichend kontrolliert sein, bevor die Behandlung mit Aflibercept beginnen kann. Ansonsten sollte die Behandlung mit Aflibercept nicht begonnen werden. Es wird empfohlen, den Blutdruck während der Behandlung mit Aflibercept alle zwei Wochen zu kontrollieren, einschließlich vor jeder Anwendung oder wenn es klinisch angemessen erscheint. Bei Auftreten einer Hypertonie im Rahmen der Aflibercept-Behandlung sollte der Blutdruck mithilfe einer entsprechenden antihypertensiven Therapie kontrolliert und regelmäßig überwacht werden. Im Falle von schwerer Hypertonie sollte die Behandlung abgesetzt werden, bis die Hypertonie kontrolliert ist, und die Dosis in den folgenden Zyklen auf 2 mg/kg verringert werden. Wenn die Hypertonie mit einer angemessenen antihypertensiven Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann oder es zu einer hypertensiven Krise oder einer hypertensiven Enzephalopathie kommt, sollte Aflibercept dauerhaft abgesetzt werden. Hypertonie kann eine zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung verschlimmern. Patienten mit einer klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankung, wie koronarer Herzerkrankung oder kongestivem Herzversagen in der Anamnese, die Aflibercept erhalten, müssen mit Vorsicht behandelt werden.
- **Patienten mit kongestivem Herzversagen, NYHA-Klasse III oder IV, dürfen nicht mit Aflibercept behandelt werden.**
- **Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)** (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken, Schlaganfall, Angina Pectoris, intrakardialen Thrombus, Myokardinfarkt, arterieller Embolie und ischämischer Kolitis) wurden bei mit Aflibercept behandelten Patienten beobachtet. Bei Patienten, bei denen ATE auftreten, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden.
- **Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)** (einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (selten auch tödlich)) wurden bei mit Aflibercept behandelten Patienten beobachtet. Aflibercept ist bei Patienten mit lebensbedrohlichen (Grad 4) thromboembolischen Ereignissen (einschließlich Lungenembolie) abzusetzen. Patienten mit TVT Grad 3 sollten je nach klinischer Indikation mit Antikoagulanzen behandelt werden, die Aflibercept-Therapie kann fortgesetzt werden. Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit thromboembolischen Ereignissen Grad 3 oder geringer müssen engmaschig überwacht werden.
- **Proteinurie:** Bei mit Aflibercept behandelten Patienten wurden schwere Proteinurien, nephrotisches Syndrom und thrombotische Mikroangiopathie (TMA) beobachtet. Eine Proteinurie sollte vor jeder Aflibercept-Anwendung mittels Urin-Teststreifen und des Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin (UPCR) hinsichtlich ihrer Entwicklung oder Verschlechterung beobachtet werden. Bei Patienten mit einem UPCR > 1 wird der 24-Stunden-Sammelurin untersucht. Die Anwendung von Aflibercept sollte bei einem Proteinspiegel im Urin von ≥ 2 g/24 h ausgesetzt und bei Werten von < 2 g/24 h wieder aufgenommen werden. Bei Wiederauftreten sollte die Behandlung bis zum Erreichen eines Werts von < 2 g/24 h abgesetzt und dann die Dosis auf 2 mg/kg reduziert werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom oder eine TMA entwickeln, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden.

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

- **Neutropenie und neutropenische Komplikationen:** Bei Patienten, die mit dem Aflibercept/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurde ein verstärktes Auftreten von neutropenischen Komplikationen (febrile Neutropenie und neutropenische Infektion) beobachtet. Die Kontrolle des großen Blutbildes mit Differenzialblutbild wird vor Behandlungsbeginn und vor Beginn eines jeden Aflibercept-Zyklus empfohlen. Die Anwendung von Aflibercept/FOLFIRI soll aufgeschoben werden, bis die Neutrophilenzahl bei $\geq 1,5 \times 10^9/l$ liegt. Bei Patienten mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für neutropenische Komplikationen kann der therapeutische Einsatz von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) beim ersten Auftreten einer Neutropenie Grad ≥ 3 und als Sekundärprophylaxe in Betracht gezogen werden.
- **Durchfall und Dehydratation:** Bei Patienten, die mit dem Aflibercept/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurde eine erhöhte Inzidenz von schwerem Durchfall beobachtet. Auf diesen wird je nach Bedarf mit einer Dosisanpassung des FOLFIRI-Regimes, Gabe von Antidiarrhoika und Rehydratation reagiert.
- **Überempfindlichkeitsreaktionen:** Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Bei Auftreten einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Bronchospasmus, Dyspnoe, Angioödem und Anaphylaxie) sollte Aflibercept abgesetzt und entsprechende medizinische Maßnahmen ergriffen werden. Bei Auftreten einer leichten bis mittelschweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Zaltrap® (einschließlich Hitzewallungen, Ausschlag, Urtikaria und Juckreiz) sollte Aflibercept vorübergehend abgesetzt werden, bis die Reaktion abgeklungen ist. Es kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika je nach klinischer Indikation eingeleitet werden. In den folgenden Zyklen kann die Vorbehandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika in Betracht gezogen werden. Eine neuerliche Behandlung von Patienten mit zuvor aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktionen sollte mit Vorsicht erfolgen, da bei Patienten trotz Prophylaxe, auch mit Kortikosteroiden, wiederholt Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet wurden.
- **Wundheilungsstörungen:** Aflibercept beeinträchtigte die Wundheilung in Tiermodellen. Es wurde beobachtet, dass Aflibercept die Wundheilung (Wunddehiszenz, Anastomosenleck) beeinträchtigen kann. Aflibercept sollte mindestens vier Wochen vor einem geplanten Eingriff abgesetzt werden. Es wird empfohlen, dass mit Aflibercept erst mindestens vier Wochen nach größeren operativen Eingriffen und nicht vor vollständiger Heilung der Operationswunde begonnen wird. Bei kleineren chirurgischen Eingriffen, wie etwa einem zentralvenösen Zugang, einer Biopsie oder einer Zahnextraktion, kann die Behandlung mit Aflibercept begonnen/fortgesetzt werden, sobald die Wunde völlig abgeheilt ist. Bei Patienten mit gestörter Wundheilung, die eine medizinische Behandlung erfordert, sollte Aflibercept abgesetzt werden.
- **Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES):** PRES kann zusammen mit einem veränderten Geisteszustand, Krampfanfällen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Sehstörungen auftreten. Die Diagnose von PRES wird durch eine Magnetresonanztomografie (MRT) bestätigt. Bei Patienten, die PRES entwickeln, sollte Aflibercept abgesetzt werden.
- **Performance-Status und Komorbiditäten:** Patienten mit einem ECOG-Performance-Status = 2 oder mit erheblichen Komorbiditäten können ein höheres Risiko für ein schlechteres Behandlungsergebnis haben und sollten engmaschig auf eine frühe klinische Verschlechterung überwacht werden. Für Patienten mit ECOG-Status > 2 liegen keine Daten vor.
- 5,4 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre. Eine Subgruppenanalyse im Assessment Report der EMA zeigt für diese Patienten eine erhöhte Toxizität.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Zaltrap® (Aflibercept)	
Ältere Patienten	Erhöhtes Risiko für Durchfall, Schwindel, Asthenie, Gewichtsverlust und Dehydratation. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen.
Kinder und Jugendliche	Sicherheit und Wirksamkeit von Zaltrap® bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Eine Anwendung von Zaltrap® in der Indikation mCRC ist für diese Altersgruppen nicht relevant.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Es wurden keine speziellen Studien bei diesen Patienten durchgeführt. Leichte bis mittelschwere Nierenfunktionseinschränkung: Klinische Daten lassen die Annahme zu, dass bei diesen Patienten keine Änderung der Anfangsdosis erforderlich ist. Schwere Nierenfunktionseinschränkung: Es liegen sehr begrenzte Daten vor; daher sollten diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Es wurden keine speziellen Studien bei diesen Patienten durchgeführt. Leichte bis mittelschwere Leberfunktionseinschränkung: Verfügbare Daten lassen die Annahme zu, dass bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist. Schwere Leberfunktionseinschränkung: Es liegen keine Daten hinsichtlich der Anwendung von Aflibercept vor.
Anwendung bei Schwangeren	Schwangerschaft vermeiden. Bei beiden Geschlechtern sollte während und bis mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlung je eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.
Anwendung bei Stillenden	Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen, da unbekannt ist, ob Aflibercept in die Muttermilch übergeht. Es muss abgewogen werden, ob auf die Behandlung mit Aflibercept verzichtet werden soll oder ob das Stillen zu unterbrechen ist.

Dosierung und Kosten

Zaltrap® (Aflibercept)			
Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Zyklus [€] ^{2,3}	Kosten für 12 Zyklen [€] ^{2,3}
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	4 mg/kg alle 2 Wochen + FOLFIRI-Regime	1583,70 + FOLFIRI-Regime	19.004,40 + FOLFIRI-Regime

Stand Lauerntaxe: 15.05.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); ³Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person.

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) [Zaltrap®](#) erschienen am 07.03.2013.