

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Stivarga® (Regorafenib) ▼<sup>1</sup>

### Indikation

Stivarga® wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, angewendet. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.

### Bewertung

**Stivarga® (Regorafenib) wurde aufgrund einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (CORRECT) zugelassen.**

**Im primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigte sich eine Überlegenheit von Regorafenib + BSC („best supportive care“) vs. Placebo + BSC. Der mediane Überlebensvorteil betrug 1,4 Monate.**

**Im sekundären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) war der experimentelle Arm (EA) dem Placeboarm (PA) um 7 Tage (1,9 vs. 1,7 Monate) im Median überlegen. Die objektive Ansprechrates war mit 1 % im EA und 0,4 % im PA sehr niedrig und zeigt im Zusammenhang mit den Ergebnissen zum OS und PFS, dass unter Regorafenib ein Progress der Erkrankung für einen kurzen Zeitraum verhindert werden konnte, jedoch komplette oder partielle Remissionen des mCRC nicht erzielt wurden.**

**Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht repräsentativ erhoben, sondern lagen am Ende der Behandlung nur für < 70 % der Patienten vor. Daten zu den für Patienten mit mCRC relevanten „patient reported outcomes“ (PROs) wurden gar nicht erhoben.**

**In der zugelassenen Indikation für Regorafenib gibt es keine durch randomisierte kontrollierte Studien belegte Therapiealternativen.**

**Da die Effektgrößen hinsichtlich OS und PFS gering sind und sich eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten von ähnlichem Ausmaß in beiden Therapiearmen zeigte, ist der therapeutische Stellenwert von Regorafenib in der Therapie von Patienten mit mCRC derzeit nicht überzeugend belegt.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Regorafenib ist ein Hemmer multipler Proteinkinasen der Angiogenese (VEGFR1, -2, -3, Tie2), Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF<sup>V600E</sup>) und Mikroumgebung des Tumors (PDGFR, FGFR). Der Wirkstoff soll bei Patienten mit mCRC als „last-line“ Therapie eingesetzt werden.

In der multinationalen, doppelblinden, kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie CORRECT wurden insgesamt 760 Patienten aufgenommen, die im Verhältnis 2:1 in den EA (Regorafenib + BSC) und den PA (Placebo + BSC) randomisiert wurden (medianes Alter 61 Jahre). 54 % der eingeschlossenen Patienten waren asymptomatisch und in uneingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG-PS<sup>2</sup> 0), 46 % waren wenig eingeschränkt (ECOG-PS 1). Eine Übertragung der Studienergebnisse auf Patienten mit deutlicher Einschränkung oder Symptomatik ist aufgrund dieser Selektion nicht möglich.

KRAS-Mutationen waren bei 54,1 % (EA), bzw. 61,6 % (PA) der Patienten vorhanden. Alle Patienten hatten zuvor Fluoropyrimidine, Oxaliplatin und Irinotecan in Kombination mit einer antiangiogenetischen Therapie erhalten. Mit

<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-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Ausnahme eines Patienten waren alle mit KRAS-Wildtyp-Status im EA mit Panitumumab oder Cetuximab behandelt worden.

Zur Erfassung der Lebensqualität wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D verwendet. PROs wurden nicht erfasst.

Die endpunktbezogenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1:

Endpunkt	EA	PA	HR*	p-Wert
Medianes OS [Tage]	194	152	0,79	0,0038
Medianes PFS [Tage]	59	52	0,494	< 0,0001
Objektive Ansprechrates (komplette (CR) oder partielle (PR) Remission)	1 % (5 Patienten)	0,4 % (1 Patient)	–	n.s.**
Lebensqualität: mittlerer Score EORTC QLQ-C30 Therapieende	48,94	51,85	–	n.s.
Lebensqualität: mittlerer Index Score EQ-5D Therapieende	0,593	0,591	–	n.s.

\*Hazard Ratio \*\*nicht signifikant

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) waren häufiger bei Regorafenib-behandelten Patienten (Tabelle 2).

Tabelle 2:

Prozent Patienten mit UAW	EA	PA
Alle Grade	93,0 %	60,9 %
Schwere UAWs Grad 3	50,6 %	12,3 %
Grad 4	3,4 %	1,6 %
Grad 5	1,0 %	0 %

Insgesamt zeigte sich ein nur geringer Vorteil bezüglich OS und PFS, eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten von ähnlichem Ausmaß in beiden Therapiearmen und ein höheres Schadenspotential durch mehr UAWs (s. Tabelle 2). Insbesondere schwere Nebenwirkungen Grad 3 waren statistisch signifikant häufiger im EA, z. B. Hypertonie, Fatigue, Diarrhoe, Hand-Fuß-Hautreaktion, Exanthem. Es fehlten Daten zu PROs.

Bezüglich der Lebensqualität waren die Ergebnisse für den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen im PA sogar numerisch besser (ohne statistische Signifikanz zu erreichen) als im EA.

Es sollte in (laufenden) klinischen Studien die Wirksamkeit von Regorafenib im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und PROs weiter untersucht werden. Darüber hinaus sollten Analysen durchgeführt werden, um den Effekt des KRAS-Mutationsstatus auf OS und PFS zu bestimmen, sowie weitere Analysen, um geeignete genetische und nicht-genetische Biomarker zu identifizieren.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Infektion, Thrombozytopenie, Anämie, verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme, Kopfschmerzen, Hämorrhagie, Hypertonie, Dysphonie, Diarrhoe, Stomatitis, Hyperbilirubinämie, Hand-Fuß-Hautreaktion, Asthenie/Müdigkeit, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündung, Exanthem, Gewichtsverlust.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Leukopenie, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie, Tremor, Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit, gastroösophagealer Reflux, Gastroenteritis, Erhöhung der Transaminasen, trockene Haut, Alopezie, Nagelerkrankung, exfoliative Dermatitis, muskuloskeletale Steifigkeit, Proteinurie, Erhöhung der Amylase, Erhöhung der Lipase, anormale International Normalised Ratio (INR).

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Myokardinfarkt, Myokardischämie, hypertensive Krise, Darmperforation, Darmfisteln, schwere Leberschäden, Erythema multiforme.

**Selten** ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): Keratoakanthom/Plattenepithelkarzinom der Haut, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.

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

### Interaktionen:

**CYP3A4- und UGT1A9-Inhibitoren/CYP3A4-Induzierer:** In-vitro-Daten zeigen, dass Regorafenib durch Cytochrom CYP3A4 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase UGT1A9 metabolisiert wird. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität (z. B. Clarithromycin, Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Telithromycin und Voriconazol) oder starker UGT1A9-Inhibitoren (z. B. Mefenaminsäure, Diflunisal und Nifluminsäure) zu vermeiden, da ihr Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Regorafenib und seinen Metaboliten im Steady State nicht untersucht wurde. Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Rifampicin und Johanniskraut) können die Metabolisierung von Regorafenib erhöhen. Starke CYP-3A4-Induktoren sollten vermieden oder es sollte die Wahl eines anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimittels in Erwägung gezogen werden, das über kein oder nur geringes Potenzial zur CYP3A4-Induzierung verfügt.

**UGT1A1- und UGT1A9-Substrate:** In-vitro-Daten zeigen, dass sowohl Regorafenib als auch sein aktiver Metabolit M-2 die durch UGT1A1 und UGT1A9 vermittelte Glucuronidierung in Konzentrationen hemmen, die in vivo im Steady State erreicht werden, während sein aktiver Metabolit M-5 nur UGT1A1 hemmt. Die gleichzeitige Anwendung von Regorafenib kann die systemische Bioverfügbarkeit von UGT1A1- und UGT1A9-Substraten (z. B. Irinotecan) erhöhen.

**Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)- und P-Glykoprotein-Substrate:** In-vitro-Daten zeigen, dass Regorafenib ein BCRP- und P-Glykoprotein-Hemmer ist. Daher kann die Anwendung von Regorafenib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten BCRP-Substraten (z. B. Methotrexat) oder P-Glykoprotein-Substraten (z. B. Digoxin) erhöhen.

**CYP-Isoform-selektive Substrate:** In-vitro-Daten zeigen, dass Regorafenib ein kompetitiver Inhibitor der Cytochrome CYP2C8, CYP2C9 und CYP2B6 bei Konzentrationen ist, die in vivo im Steady State erreicht werden. In vitro war das Ausmaß der Hemmung gegenüber CYP3A4 und CYP2C19 weniger ausgeprägt. Pharmakokinetische Daten zeigen, dass Regorafenib ohne klinisch relevante Wechselwirkungen gleichzeitig mit Substraten von CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 und CYP2C19 angewendet werden kann.

**Antibiotika:** Das Konzentrations-Zeit-Profil zeigt, dass Regorafenib und seine Metaboliten einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen können. Die gleichzeitige Anwendung von Antibiotika, die die Darmflora beeinflussen, kann den enterohepatischen Kreislauf von Regorafenib beeinträchtigen und zu einer verringerten Bioverfügbarkeit von Regorafenib führen. Die klinische Signifikanz dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt, kann aber zu einer verringerten Wirksamkeit von Regorafenib führen.

**Gallensalz-komplexbildende Substanzen:** Regorafenib, M-2 und M-5 können einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen. Gallensalz-komplexbildende Substanzen wie Cholestyramin und Cholestagel können mit Regorafenib interagieren, indem sie unlösliche Komplexe bilden. Dies kann die Absorption (oder Reabsorption) beeinflussen und zu einer verringerten Bioverfügbarkeit führen. Die klinische Signifikanz dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt, kann aber zu einer verringerten Wirksamkeit von Regorafenib führen.

### Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Regorafenib oder einen der sonstigen Bestandteile.

### Warnhinweise:

**Auswirkungen auf die Leber:** Abweichende Leberwerte (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST] und Bilirubin) wurden häufig bei mit Regorafenib behandelten Patienten beobachtet. Starke Veränderungen der Leberfunktionswerte (Grad 3–4) und Leberfunktionsstörungen mit klinischer Symptomatik (einschließlich tödlicher Ausgänge) wurden bei einer kleinen Anzahl von Patienten berichtet. Es wird empfohlen, die Leberwerte (ALT, AST und Bilirubin) vor Beginn der Behandlung mit Regorafenib zu bestimmen und diese während der ersten zwei Behandlungsmonate engmaschig zu überwachen. Danach sollte eine regelmäßige Kontrolle erfolgen. Bei Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom

kann eine leichte, indirekte (unkonjugierte) Hyperbilirubinämie auftreten. Bei Patienten, mit Verschlechterung der Leberwerte, von der angenommen wird, dass sie auf die Behandlung mit Regorafenib zurückzuführen ist (z. B. wenn keine alternative Ursache wie eine posthepatische Cholestase oder ein Fortschreiten der Erkrankung ersichtlich ist), sollten die Empfehlungen zur Dosisänderung und Überwachung in der Fachinformation befolgt werden. Regorafenib wird hauptsächlich über die Leber eliminiert.

**Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren** hatten höhere Toxizität und einen geringeren Vorteil auf OS und PFS durch die Behandlung mit Regorafenib. Es wird empfohlen, vor der Verschreibung von Regorafenib bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren sorgfältig Nutzen und Risiken abzuwägen.

**Hämorrhagie:** Regorafenib war mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse assoziiert, von denen einige zum Tod führten. Blutbild und Gerinnungsparameter sollten bei Patienten mit Merkmalen, die eine Blutung begünstigen sowie bei solchen, die mit Antikoagulanzen (z. B. Warfarin oder Phenprocoumon) oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden, kontrolliert werden. Bei schweren Blutungen, die eine umgehende medizinische Behandlung erfordert, sollte ein endgültiges Absetzen von Regorafenib in Erwägung gezogen werden.

**Kardiale Ischämie und Infarkt:** Regorafenib war mit einer erhöhten Inzidenz von Myokardischämien und Infarkten assoziiert. Patienten mit instabiler Angina pectoris oder erstmalig aufgetretener Angina pectoris (in den letzten drei Monaten vor Beginn der Regorafenib-Therapie), kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (in den letzten sechs Monaten vor Beginn der Regorafenib-Therapie) sowie Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse  $\geq$  II) waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen in der Anamnese sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden. Treten bei Patienten Symptome einer kardialen Ischämie und/oder eines Infarktes auf, wird bis zu deren Abklingen ein Aussetzen von Regorafenib empfohlen. Die Entscheidung, die Therapie mit Regorafenib wieder aufzunehmen, sollte auf der sorgfältigen Abwägung des potentiellen Nutzens und der Risiken bei jedem einzelnen Patienten beruhen. Regorafenib sollte endgültig abgesetzt werden, wenn die Beschwerden nicht abklingen.

**Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES):** PRES wurde in Verbindung mit einer Regorafenib-Behandlung berichtet. Tritt PRES bei Patienten auf, werden das Absetzen von Regorafenib zusammen mit einer Behandlung der Hypertonie und die unterstützende medizinische Behandlung anderer Symptome empfohlen.

**Darmp perforation und -fistel:** Bei mit Regorafenib behandelten Patienten wurden Darmperforationen und -fisteln berichtet. Diese Ereignisse stellen bekanntermaßen auch häufig krankheitsbedingte Komplikationen bei Patienten mit intraabdominalen Malignomen dar. Das Absetzen von Regorafenib wird bei Patienten empfohlen, bei denen eine Darmperforation oder -fistel auftritt.

**Arterielle Hypertonie:** Regorafenib wurde mit einer erhöhten Inzidenz arterieller Hypertonie in Zusammenhang gebracht. Der Blutdruck sollte vor Einleitung einer Behandlung mit Regorafenib kontrolliert und überwacht werden. Bei schweren oder anhaltenden Hypertonien trotz angemessener medizinischer Behandlung hat der Arzt zu entscheiden, ob die Therapie vorübergehend ausgesetzt und/oder die Dosis verringert werden sollte. Im Falle einer hypertensiven Krise sollte die Therapie abgesetzt werden.

**Wundheilungsstörungen:** Da Arzneimittel mit antiangiogenen Eigenschaften die Wundheilung beeinträchtigen können, wird bei Patienten, die sich größeren chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen, ein vorübergehendes Aussetzen von Regorafenib als vorbeugende Maßnahme empfohlen. Die Entscheidung, die Therapie mit Regorafenib nach einem größeren chirurgischen Eingriff fortzusetzen, sollte auf der medizinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung basieren.

**Dermatologische Toxizität:** Hand-Fuß-Hautreaktionen (HFHR) bzw. palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom und Exantheme stellen die am häufigsten beobachteten dermatologischen Nebenwirkungen mit Regorafenib dar. Maßnahmen zur Vorbeugung von HFHR sind unter anderem die Überprüfung auf Schwielen und die Verwendung von Schuheinlagen und Handschuhen, um eine Druckbelastung auf Fußsohlen und Handflächen zu vermeiden. Die Behandlung

von HFHR kann die Anwendung keratolytischer Cremes und Feuchtigkeitscremes zur Linderung der Symptome umfassen. Eine Verringerung der Dosis und/oder ein vorübergehendes Aussetzen von Regorafenib oder, in schweren oder anhaltenden Fällen, ein endgültiges Absetzen von Regorafenib sollte in Erwägung gezogen werden.



## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Stivarga® (Regorafenib)	
<b>Ältere Patienten</b>	Patienten < 75 Jahre: Keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten > 75 Jahre: Es liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Es gibt im Anwendungsgebiet metastasiertes kolorektales Karzinom keinen relevanten Nutzen von Regorafenib bei Kindern und Jugendlichen.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Nierenfunktionsstörung / terminale Niereninsuffizienz: Es liegen keine klinischen Daten vor.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A): Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B): Anwendung nur nach individueller Nutzen/Risiko-Ab-schätzung, da nur begrenzt Daten verfügbar sind. Engmaschige Überwachung erforderlich. Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C): Soll nicht angewendet werden.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Stivarga® darf während der Schwangerschaft nicht ange-wendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforder-lich und nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens für die Mutter und der Risiken für das ungeborene Kind. Empfängnisverhütung bei beiden Geschlechtern notwen-dig (Kondom und andere zuverlässige Verhütungsmetho-de) während der Behandlung und für 8 Wochen danach.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlos-sen werden. Es ist möglich, dass Regorafenib Wachs-tum und Entwicklung des Säuglings schädigt. Das Stillen muss während der Behandlung mit Regorafenib unterbrochen werden.

## Dosierung und Kosten

Stivarga® (Regorafenib)			
Darreichungs- form	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Therapiezyklus [€] <sup>2</sup>	Kosten für 6 Therapiezyklen [€] <sup>2</sup>
Filmtabletten	Therapiezyklus: Wochen 1–3: 160 mg / Tag Woche 4: Therapiepause	5572,97	33.437,82

Stand Lauertaxe: 15.01.2014

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

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) [Stivarga®](#), erschienen am 12.09.2013.