

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Giotrif® (Afatinib) ▼<sup>1</sup>

### Indikation

Giotrif® wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI<sup>2</sup>-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

### Bewertung

**Giotrif® (Afatinib) wurde auf Basis einer multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Phase-III-Studie (LUX-Lung 3) zugelassen.**

**Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das PFS betrug 11,4 Monate für die mit Afatinib behandelten Patienten und 6,9 Monate (p = 0,0004) für die mit Chemotherapie (Cisplatin plus Pemetrexed) behandelten Patienten.**

**Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) waren die Ergebnisse beim letzten Datenschnitt noch unvollständig. Eine vorläufige Analyse ergab keinen Unterschied zwischen dem OS beider Gruppen. Beim sekundären Endpunkt „Verzögerung der klinischen Verschlechterung“ (Husten und Dyspnoe) zeigte sich ein Vorteil für Afatinib, nicht jedoch für Schmerzreduktion. Weitere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) oder zu „patient reported outcomes“ (PROs) lagen nicht vor.**

**Auch in anderen Studien wurde ein Überlebensvorteil für Afatinib nicht nachgewiesen – z. B. im Vergleich zu Placebo bei mit TKI vorbehandelten Patienten oder einer Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin bei TKI-naiven Patienten. Der therapeutische Stellenwert von Afatinib in der Behandlung des NSCLC muss in weiteren klinischen Studien überprüft werden.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Afatinib ist ein Inhibitor der ErbB-Rezeptor-Tyrosinkinase-Familie und stellt – nach Gefitinib und Erlotinib – einen weiteren Tyrosinkinase-Inhibitor zur Behandlung von NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen dar. Afatinib blockiert die Signalkaskade durch die ErbB-Familienmitglieder EGFR (ErbB1), HER 2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4.

Afatinib wurde basierend auf den Ergebnissen der Studie 1200.32/LUX-Lung 3 zugelassen, dessen nicht verblindetes Studiendesign Verzerrungen zulässt (z. B. bei Beurteilung von Nebenwirkungen). Die Patienten wurden nach Randomisierung mit Afatinib oder einer Standard-Chemotherapie (Cisplatin plus Pemetrexed) behandelt. Afatinib wurde in einer Dosis von 1 x 40 mg täglich p.o. verabreicht und im Verhältnis 2:1 in den Afatinib- oder Chemotherapie-Arm randomisiert. 345 Patienten mit einem mittleren Alter von 60,3 Jahren wurden eingeschlossen (mediane Zeit seit Erstdiagnose 1 (0–103,1) Monat). Außerdem wurden nur Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0 oder 1 (d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) in die Studie eingeschlossen, was zu einer positiven Selektion von Patienten mit insgesamt besserer Prognose und Therapietoleranz führen kann. Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC liegt nicht selten ein ECOG-Status von 2 (d. h. gehfähig, aber keine Arbeiten möglich) oder höher vor.

Protokollverletzungen traten auf bei 28,3 % der Patienten im Afatinib-Arm und 15,7 % im Chemotherapie-Arm (am häufigsten falsche Einnahme der Arzneimittel, vor allem nicht adäquate Dosisreduktion; dies war der Fall bei 15,2 % der Patienten im Afatinib-Arm, und bei 1,7 % der Patienten im Chemotherapie-Arm). Die Daten der hiervon betroffenen Patienten wurden von der Auswertung nicht ausgeschlossen.

<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> Epithelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor

Ausgewählte Ergebnisse der Studie sind hier tabellarisch zusammengefasst:

Primärer Endpunkt	Afatinib	Chemotherapie	p-Wert
Medianes radiologisches progressionsfreies Überleben in Monaten (zentrale unabhängige Beurteilung)	11,14	6,90	0,0004
<b>Sekundäre Endpunkte</b>			
Objektives Ansprechen (komplette oder partielle Remission)	56,1 %	22,6 %	< 0,0001
Krankheitskontrolle (objektives Ansprechen oder stable disease)	90 %	80,9 %	0,0189

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Quality of Life Questionnaires C30 (QLQ-C30) und Lung Cancer Module (QLQ-LC13) erhoben. Diese enthalten Variablen zu folgenden NSCLC-assoziierten Symptomen (PROs): Husten, Dyspnoe, Schmerz. Weitere Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor. Afatinib war überlegen in der Verzögerung der Verschlechterung von Husten (Hazard Ratio [HR] 0,595; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,406–0,872;  $p = 0,0072$ ) und Dyspnoe (HR 0,682; 95 % CI 0,501–0,928;  $p = 0,0145$ ), nicht aber für den wichtigen sekundären Endpunkt Schmerz (HR 0,825; 95 % CI 0,618–1,101;  $p = 0,1913$ ). Diese Ergebnisse müssen zudem angesichts des nicht verblindeten Designs dieser Studie mit Vorsicht interpretiert werden.

In einer multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie bei 364 TKI-therapienaiven asiatischen Patienten wurde Afatinib gegen eine Chemotherapie mit Cisplatin plus Gemcitabin verglichen (1200.34/LUX-Lung 6). Afatinib war überlegen bezüglich des primären Endpunktes PFS mit 11,01 vs. 5,59 Monaten ( $p < 0,0001$ ), nicht jedoch im sekundären Endpunkt OS: Afatinib 22,1 Monate vs. Chemotherapie 22,2 Monate ( $p = 0,7593$ ).

Ferner wurde eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIb/III-Studie durchgeführt (1200.23/LUX-Lung 1). Primärer Endpunkt war OS. Es wurden 585 mit Erlotinib und/oder Gefitinib vorbehandelte Patienten mit NSCLC randomisiert. Es ergab sich durch die Folgetherapie mit Afatinib kein Überlebensvorteil: Afatinib-Arm 11,96 Monate vs. Placebo-Arm 10,78 Monate ( $p = 0,7428$ ). Diese Studie zeigte auch, dass Patienten, die Afatinib mit weniger als vier Wochen Abstand von einer vorherigen TKI-Therapie erhielten, ein wesentlich schlechteres OS als die mit Placebo behandelten Patienten aufwiesen. Der Grund hierfür ist noch unklar, unterstreicht aber die Wichtigkeit der Einhaltung eines Abstands von mindestens vier Wochen zwischen verschiedenen TKI-Therapien.

Im Hinblick auf die zugelassene Indikation von Afatinib ist es besonders wichtig, Patienten zu identifizieren, die auf TKI nicht besser ansprechen als auf Chemotherapie, um sie vor der Toxizität einer nicht ausreichend wirksamen Therapie zu schützen. Bisher lässt z. B. eine Therapie mit Afatinib nach Gefitinib- oder Erlotinib-Vorbehandlung keinen Vorteil erwarten.

In Studie LUX-Lung 3 wurde in mehreren Subgruppen keine signifikante Überlegenheit von Afatinib gegenüber Chemotherapie bezüglich PFS belegt. Es bedarf weiterer Studien mit ausreichender Patientenzahl, um die für Afatinib geeigneten Patientengruppen anhand prädiktiver Merkmale genauer zu identifizieren – vor allem, da in Subgruppenanalysen nicht alle Patienten von Afatinib profitierten (z. B. bei unterschiedlichen EGFR-Mutationen).

Wichtig wären Vergleichsstudien zwischen den verfügbaren EGFR-TKIs, insbesondere da die Reihenfolge der Behandlungsstrategien (erst Chemotherapie oder erst EGFR-TKI) das OS offenbar nicht beeinflusst. Außerdem wären prospektive Daten zur Entwicklung von HRQoL und PROs wichtig.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Diarrhö, Stomatitis, verminderter Appetit, Epistaxis, Paronychie, Ausschlag, akneforme Dermatitis, Pruritus, trockene Haut.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Zystitis, Dehydratation, Hypokaliämie, Geschmacksstörungen, Konjunktivitis, trockenes Auge, Rhinorrhö, Dyspepsie, Cheilitis, Transaminasenerhöhungen, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Muskelspasmen, Eingeschränkte Nierenfunktion/Nierenversagen, Fieber, Gewichtsverlust.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Keratitis, interstitielle Lungenerkrankung.

### Interaktionen:

#### **P-gp-Inhibitoren und Inhibitoren des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP):**

Afatinib ist ein P-gp- und BCRP-Substrat. Entsprechend wird empfohlen, starke P-gp-Inhibitoren (wie u. a. Ritonavir, Ciclosporin A, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Verapamil, Chinidin, Tacrolimus, Nelfinavir, Saquinavir und Amiodaron) zeitlich versetzt zu Afatinib einzunehmen, vorzugsweise mit einem Abstand von 6 oder 12 Stunden. Starke P-gp-Induktoren (wie unter anderem Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) können die Afatinib-Plasmaspiegel verringern.

Afatinib ist ein Substrat und Inhibitor des BCRP-Transporters. Afatinib kann die Bioverfügbarkeit oral angewendeter BCRP-Substrate (insbesondere Rosuvastatin und Sulfasalazin) erhöhen.

### Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Afatinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

### Warnhinweise:

**Diarrhö:** Bei mit Afatinib behandelten Patienten wurde über zum Teil schwere Diarrhö (WHO III-IV) berichtet. Die Diarrhö trat in der Regel in den ersten 2 Behandlungswochen auf, eine Grad-3-Diarrhö meist in den ersten Behandlungswochen. Daher muss sie, insbesondere in den ersten 6 Behandlungswochen, bereits bei ersten Anzeichen rasch mit adäquater Flüssigkeitszufuhr und Antidiarrhoika (Loperamid) behandelt werden. Bei schwerer Diarrhö kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Afatinib zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzusetzen.

**Unerwünschte Ereignisse im Bereich der Haut:** Bei mit Afatinib behandelten Patienten wurde über Hautausschlag/Akne berichtet. Der Hautausschlag ist im Allgemeinen ein leichter bis mittelschwerer erythematöser, akneartiger Ausschlag, der in sonnenexponierten Hautbereichen auftreten oder sich dort verstärken kann. Eine frühe Behandlung dermatologischer Reaktionen erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlung mit Afatinib fortgesetzt werden kann. Bei schweren Hautreaktionen können vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktionen, weitere therapeutische Interventionen (therapeutische oder prophylaktische Gabe von Minocyclin 1 x 100 mg/d) oder die Überweisung an einen Spezialisten erforderlich werden. Des Weiteren wurde über bullöse, blasenbildende und exfoliative Hauterkrankungen berichtet, darunter seltene Verdachtsfälle von Stevens-Johnson-Syndrom. Bei Auftreten von schweren bullösen, blasenbildenden oder exfoliativen Erkrankungen muss die Therapie mit Afatinib abgebrochen werden.

**Weibliches Geschlecht, niedrigeres Körpergewicht und vorbestehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion:** Bei diesen Patienten wurde ein erhöhter Afatinib-Plasmaspiegel beobachtet. Dadurch steigt das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö, Hautausschlag/Akne und Stomatitis. Es wird empfohlen, Patienten mit diesen Risikofaktoren engmaschig zu überwachen.

**Interstitielle Lungenerkrankung (ILD):** Es liegen Berichte vor über ILD und ILD-artige Nebenwirkungen (wie Lungeninfiltrate, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, allergische Alveolitis) mit zum Teil tödlichem Verlauf bei Patienten, die Afatinib zur Behandlung eines NSCLC erhielten. Bei 0,7 % von mehr als 3800 Patienten wurden Arzneimittel-bedingte ILD-artige Nebenwirkungen beschrieben. ILD-artige Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurden bei 0,5 % beobachtet. Afatinib wurde bei Patienten mit ILD in der Vorgeschichte nicht untersucht. Patienten, bei denen pulmonale Symptome (Dyspnoe, Husten, Fieber) akut auftreten oder sich ohne erklärbare Ursache verschlimmern, müssen sorgfältig untersucht werden, um eine ILD auszuschließen. Bis zur Klärung der Symptomursache muss die Behandlung mit Afatinib unterbrochen werden. Bestätigt sich die Diagnose einer ILD, muss Afatinib definitiv abgesetzt und eine entsprechende Behandlung begonnen werden.

**Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion:** Bei weniger als 1 % der mit Afatinib behandelten Patienten wurde eine zum Teil tödlich verlaufende Leberinsuffizienz beschrieben. Begleitfaktoren bei diesen Patienten waren vorbestehende Lebererkrankungen und/oder im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der malignen Grunderkrankung stehende Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung werden regelmäßige Kontrollen der Leberwerte empfohlen. Bei 2,4 % der mit 40 mg/d behandelten Patienten mit normalen Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn wurde ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 beobachtet, bei Patienten mit

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

abweichenden Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn lagen die Werte um das 3,5-Fache höher. Verschlechtert sich die Leberfunktion, muss die Therapie gegebenenfalls unterbrochen oder beendet werden.

**Keratitis:** Patienten mit akuten oder sich verschlechternden Augenentzündungen, Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenem Sehen, Augenschmerzen und/oder geröteten Augen müssen umgehend einem Augenarzt vorgestellt werden. Bestätigt sich die Diagnose einer ulzerativen Keratitis, muss die Behandlung unterbrochen oder beendet werden. Das Tragen von Kontaktlinsen ist ein weiterer Risikofaktor für Keratitis und Ulzerationen.

**Linksventrikuläre Funktion:** Eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion durch die Hemmung von HER2 ist beschrieben. Die verfügbaren Daten aus klinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass Afatinib die kardiale Kontraktilität beeinträchtigt. Allerdings wurde Afatinib nicht bei Patienten mit abnormer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) oder relevanten kardialen Vorerkrankungen untersucht. Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren oder Erkrankungen, die die LVEF beeinflussen können, ist eine kardiale Überwachung mit Bestimmung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung empfehlenswert. Dies gilt auch für Patienten, bei denen während der Behandlung relevante kardiale Probleme auftreten. Wenn die Ejektionsfraktion unterhalb der Norm liegt, sollte eine kardiologische Untersuchung folgen. Eventuell muss die Behandlung dann aufgrund der kardialen Komorbidität unterbrochen oder abgesetzt werden.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Giotrif® (Afatinib)	
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Nicht zur Anwendung bei Kindern/Jugendlichen bestimmt.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Nierenfunktionsstörung oder terminale Niereninsuffizienz: Anwendung nicht empfohlen.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A): Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B): Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C): Anwendung nicht empfohlen.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Empfängnisverhütung (zuverlässige Verhütungsmethode) während der Behandlung und für einen Monat danach notwendig.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Während einer Behandlung mit Afatinib ist daher vom Stillen abzuraten.

## Dosierung und Kosten

Giotrif® (Afatinib)			
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Tag [€] <sup>2</sup>	Kosten pro Monat [€] <sup>2</sup>
Filmtabletten	1 x 40 mg <sup>3</sup>	115,43	3510,83

Stand Lauertaxe: 15.02.2014

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>Tageshöchstdosis: 50 mg.

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) [Giotrif®](#), erschienen am 16.10.2013.