

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Erivedge® (Vismodegib) ▼¹

Indikation

Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) sowie lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei dem andere Therapieoptionen (Operation, Strahlentherapie) nicht geeignet sind.

Bewertung

Erivedge® (Vismodegib) wurde basierend auf einer einarmigen Phase-II-Studie (SHH4476g) vorläufig zugelassen. Die vorläufige Zulassung ist an weitere Effektivitätsdaten gekoppelt.

Vismodegib zeigt Aktivität gegen Basalzellkarzinome, wobei die Ansprechraten unter 50 % bleiben. Beim mBCC wurde in keinem Fall ein vollständiges Ansprechen erzielt. Die Therapieabbruchrate lag bei beiden Tumoren bei > 70 %. Durch insuffiziente Fallzahlen (33 mBCC und 71 laBCC) und das Fehlen einer randomisierten Studie mit geeigneter Vergleichsgruppe ist es jedoch schwierig, die Wirksamkeit zu bewerten und einen Vorteil der Substanz gegenüber anderen Therapieoptionen festzustellen; eine sehr hohe Rate an UAW vermindert zusätzlich das Nutzen-Risiko-Verhältnis. Dies wird auch durch die vorläufige Zulassung unterstrichen. Problematisch ist auch die Wichtung der Endpunkte in der Zulassungsstudie, da die objektive Ansprechrate (ORR) kein patientenrelevanter Endpunkt ist und wichtige Daten für eine Last-line-Therapie, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität und spezifische von Patienten gemeldete Ergebnisse (patient reported outcomes, PRO), fehlen.

Für eine abschließende Beurteilung des Nutzens von Vismodegib fehlen wichtige Daten.

Pharmakologie und klinische Studien

Vismodegib ist ein Inhibitor der Hedgehog-Signalkaskade, welche beim Basalzellkarzinom eine treibende Rolle spielt. Vismodegib soll eine neue Therapieoption für vorbehandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom und metastasiertem Basalzellkarzinom darstellen. Lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinome, für die es keine chirurgischen oder strahlentherapeutischen Optionen mehr gibt und metastasierte Basalzellkarzinome kommen nur selten vor.

Vismodegib wurde vorläufig zugelassen. Die Zulassung beruht auf einer einarmigen Phase-II-Studie mit zwei Kohorten, Patienten mit mBCC und laBCC. Die endgültigen Ergebnisse der Studie liegen im European Public Assessment Report (EPAR) nicht vor, sondern nur vorläufige Ergebnisse des letzten Datenschnitts.

Insgesamt wurden 96 auswertbare Patienten in die Studie eingeschlossen (medianes Alter 62 Jahre; 61,5 % männlich), davon 33 mit mBCC und 63 mit laBCC.

Der primäre Endpunkt war die ORR in der Beurteilung durch eine „Independent Review Facility“ (IRF). Diese lag bei 30,3 % bei den mBCC-Patienten (10/33, nur partielles Ansprechen; 95 % Konfidenzintervall [CI] 15,6–48,2 %) und bei 42,9 % bei den laBCC-Patienten (27/63, davon 13 komplettes und 14 partielles Ansprechen; 95 % CI 30,5–56,0 %).

Das Gesamtüberleben (OS) war nur ein sekundärer Endpunkt und die Daten waren beim letzten Datenschnitt unvollständig und noch nicht auswertbar. Das

¹ 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.

progressionsfreie Überleben (PFS) war ebenfalls nur ein sekundärer Endpunkt und betrug in der Untersucher-Beurteilung (investigator assessment; IA) im Median 9,3 Monate (95 % CI 7,39–16,59) für mBCC-Patienten und 12,9 Monate (95 % CI 10,22 bis „nicht schätzbar“) für laBCC-Patienten.

Alle Patienten erlitten Nebenwirkungen, diese waren in 42,3 % der Fälle \geq Grad 3 der Common Toxicity Criteria.

Problematisch bei der Beurteilung dieser Daten sind die kleine Größe der Studie und das Fehlen eines Vergleichsarms. Patientenrelevante Endpunkte wie OS oder PRO sind im EPAR nicht adäquat abgebildet, unter anderem auch, weil manche Daten noch nicht vorhanden sind. Auch die vorläufige Zulassung ist an weitere Effektivitätsdaten gebunden. Es fehlen jedoch Daten über die gesundheitsbezogene Lebensqualität und krankheitsspezifischen PRO. Letztere wurden lediglich mittels des generischen Instruments SF-36 erhoben.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Verminderter Appetit, Geschmacksstörungen, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Alopezie, Pruritus, Muskelspasmen, Amenorrhö, Gewichtsverlust, Müdigkeit.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Anstieg der Leberenzyme, Dehydratation, Hyponatriämie, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Ausschlag, anormales Haarwachstum, Arthralgie, Schmerzen, Asthenie.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Arzneimittel, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltrakts verändern (z. B. **Protonenpumpeninhibitoren**, **H₂-Rezeptorantagonisten** und **Ant-azida**), können die Löslichkeit von Vismodegib verändern und seine Bioverfügbarkeit verringern. Es wurden jedoch keine formalen klinischen Studien zur Bewertung der Wirkung von gastralen pH-Wert-verändernden Substanzen auf die systemische Exposition von Vismodegib durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit solchen Substanzen ist es unwahrscheinlich, dass eine Erhöhung der Vismodegib-Dosis diesen Expositionsverlust ausgleicht. Wird Vismodegib gleichzeitig mit einem Protonenpumpeninhibitor, H₂-Rezeptorantagonisten oder Antazidum angewendet, kann die systemische Exposition von Vismodegib verringert sein. Der Effekt auf die Wirksamkeit von Vismodegib ist nicht bekannt. Patienten mit **Achlorhydrie** sind diesem potenziellen Effekt auch ausgesetzt.
- In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Vismodegib ein Substrat des Efflux-Transporters **P-Glykoprotein** (P-gp) und der Arzneimittel metabolisierenden Enzyme **CYP2C9** und **CYP3A4** ist. Wird Vismodegib gleichzeitig mit Hemmern des P-gp (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin, Verapamil, Cyclosporin), von CYP2C9 (Amiodaron, Fluconazol oder Miconazol) oder von CYP3A4 (Boceprevir, Clarithromycin, Conivaptan, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin oder Voriconazol) angewendet, kann die systemische Verfügbarkeit von Vismodegib und das Auftreten von Vismodegib-bedingten unerwünschten Ereignissen erhöht sein. Wenn Vismodegib gleichzeitig mit **CYP-Induktoren** angewendet wird (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut) kann die Verfügbarkeit von Vismodegib verringert sein.
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib bei längerer Behandlung ein Induktor von Enzymen ist, die **kontrazeptive Steroide** metabolisieren. Eine Induktion kann zu einem Abfall der systemischen Exposition des kontrazeptiven Steroids und dadurch zu einer verringerten kontrazeptiven Wirkung führen.
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib zu einer erhöhten Exposition von Arzneimitteln führen kann, die über das Brustkrebs-Resistenz-Protein (**BCRP**) transportiert werden, wie z. B. Rosuvastatin, Topotecan und Sulfasalazin. Eine gleichzeitige Anwendung ist mit Vorsicht durchzuführen und eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

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

Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- **Schwangerschaft und Stillzeit**
- Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Erivedge®-Schwangerschaftsverhütungs-Programm halten
- gleichzeitige Anwendung von **Johanniskraut**

Warnhinweise:

- **Embryofetaler Tod oder schwere Geburtsfehler:** Die Anwendung von Erivedge® bei Schwangeren kann zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen. Bei verschiedenen Tierspezies ist gezeigt worden, dass Hedgehog-Signaltransduktionsweg-Inhibitoren, wie z. B. Vismodegib, embryotoxisch und/oder teratogen sind und schwere Missbildungen, einschließlich kraniofaziale Anomalien, Mittellinienfehlbildungen und Gliedmaßendefekte verursachen können. Vismodegib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
Gebärfähige Frauen müssen vor Einleitung der Behandlung mit Vismodegib an einem Schwangerschaftsverhütungsprogramm teilnehmen und innerhalb von sieben Tagen vor Einleitung der Behandlung mit Vismodegib einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen, der unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurde. **Für weitere Auflagen und Informationen siehe Produktinformation und Rote-Hand-Brief vom 31.07.2013²!**
- **Vismodegib ist in den Spermien enthalten.** Um eine potenzielle fetale Exposition während einer Schwangerschaft zu vermeiden, muss ein männlicher Patient verstehen, dass:
 - Vismodegib ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind darstellt, wenn er ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau hat,
 - er immer die empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden muss,
 - er seinen behandelnden Arzt informieren muss, wenn seine Partnerin während seiner Behandlung mit Vismodegib oder bis zu zwei Monaten nach seiner letzten Dosis schwanger wird. **Für weitere Auflagen und Informationen siehe Produktinformation und Rote-Hand-Brief vom 31.07.2013²!**
- **Blutspende:** Patienten sollen während der Behandlung mit Vismodegib und noch 24 Monate nach der letzten Dosis kein Blut spenden.
- **Samenspende:** Männliche Patienten sollen während der Behandlung mit Vismodegib und noch zwei Monate nach der letzten Dosis keinen Samen spenden.
- **Kutanen Plattenepithelkarzinom (cuSCC):** Bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms, ein Auftreten von cuSCC ist auch unter Behandlung mit Vismodegib beobachtet worden.
- **Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen:** Die Patienten sollen angewiesen werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben. Nicht verwendete Kapseln sind nach Ende der Behandlung vom Patienten umgehend entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (wenn zutreffend, z. B. durch Zurückgeben der Kapseln an die Apotheke oder den Arzt).

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

²Rote-Hand-Brief zu Erivedge® (Vismodegib): Wichtige Informationen zur sicheren Anwendung, u. a. zur Schwangerschaftsverhütung. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130731.pdf>

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

| Erivedge® (Vismodegib) | |
|---|---|
| Ältere Patienten | Dosisanpassung nicht erforderlich. |
| Kinder und Jugendliche | Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vismodegib bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. |
| Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion | Es wurden keine formalen Studien mit Vismodegib bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Es sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen verfügbar. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollen engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. |
| Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion | Es wurden keine formalen Studien mit Vismodegib bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen verfügbar. Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung sollen engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. |
| Anwendung bei Schwangeren | Kontraindiziert. Die Anwendung von Vismodegib bei Schwangeren kann zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen. Empfängnisverhütung bei beiden Geschlechtern mit zwei zuverlässigen Methoden notwendig (siehe Warnhinweise). |
| Anwendung bei Stillenden | Kontraindiziert. Frauen dürfen bis 24 Monate nach der Behandlung mit Vismodegib nicht stillen. |

Dosierung und Kosten

| Erivedge® (Vismodegib) | | |
|------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Darreichungsform | Dosis pro Tag ¹ | Kosten für 6 Monate [€] ² |
| Hartkapseln | 1 x 150 mg | 59.491,74 |

Stand Lauertaxe: 01.11.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung 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) [Erivedge®](#) erschienen am 30.07.2013.