

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Zelboraf® (Vemurafenib)

Indikation

Monotherapie zur Behandlung 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 74–90 % BRAF-V600E und 15–25 % BRAF-V600K. Nur bei Patienten mit dem Genotyp BRAF-V600E wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib ausreichend untersucht. In einer Phase-III-Studie wurde gezeigt, dass bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) um 3,3 Monate und des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 3,7 Monate führte. Eine geplante Interimsanalyse zeigte im Vemurafenib-Arm ein deutlich geringeres Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zum Dacarbazin-Arm. Das Studienprotokoll wurde daraufhin auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards (DSMB) so verändert, dass Dacarbazin-Patienten in den Vemurafenib-Arm wechseln konnten. Weitere Daten zum Überleben sollen vom Hersteller bis zum 31. Mai 2012 der Zulassungsbehörde vorgelegt werden. Die bessere Wirksamkeit von Vemurafenib muss in Relation gesetzt werden zu dessen höherer Toxizität (z. B. häufigeres Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen, Keratoakanthomen, Arthralgie, Rash) im Vergleich zu Dacarbazin und der Resistenzentwicklung gegenüber Vemurafenib, deren Mechanismen derzeit noch ungeklärt sind. Die Lebensqualität unterschied sich nicht unter der Therapie mit Vemurafenib oder Dacarbazin.

Pharmakologie und klinische Studien

Vemurafenib ist ein oral zu verabreichender Hemmer der BRAF-Serin-Threonin-Kinase, die als wichtiger Bestandteil des RAS-RAF-Signalwegs die normale Zellteilung stimuliert. V600-Mutationen im Gen, das die BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodiert, führen zu verstärkter Zellproliferation und verhindern den programmierten Zelltod (Apoptose). In einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 675 nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom wurde Vemurafenib (n = 337; Dosierung: 960 mg zweimal täglich) mit Dacarbazin (n = 338; Dosierung: 1000 mg/m² alle drei Wochen am Tag 1) verglichen. Weitere Einschlusskriterien waren u. a. messbare Erkrankung, ein Allgemeinzustand von 0–1 gemäß ECOG¹ (ECOG 0: Vemurafenib- und Dacarbazin-Arm jeweils 68 %, ECOG 1: jeweils 32 %) sowie eine Lebenserwartung > 3 Monate. Eine Interimsanalyse ergab ein OS nach 6 Monaten im Vemurafenib-Arm von 84 % (95 % Konfidenzintervall [CI] 76–89) und von 67 % (95 % CI 62–73) im Dacarbazin-Arm. Nach Empfehlung des DSMB wurde das Studienprotokoll verändert und Dacarbazin-Patienten ermöglicht, in den Vemurafenib-Arm zu wechseln. Zum Zeitpunkt des Cut-off (date of cross over) der Studie betrug das mediane OS 13,2 Monate (95 % CI 12,0–15,0) unter der Behandlung mit Vemurafenib im Vergleich zu 9,9 Monaten (95 % CI 9,1–12,2) unter Dacarbazin (Hazard Ratio [HR] 0,67; 95 % CI 0,54–0,84; p = 0,0003). Vemurafenib führte im Vergleich zu Dacarbazin zu einer Verlängerung des PFS im Median um 3,7 Monate (Vemurafenib: n = 275; PFS = 5,3 Monate; 95 % CI 4,86–6,57; Dacarbazin: n = 274; PFS = 1,6 Monate; 95 % CI 1,58–1,74; [HR 0,26; 95 % CI 0,20–0,33; p < 0,001]). Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen

¹ ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

traten im Vemurafenib-Arm häufiger auf als im Dacarbazin-Arm (26 % vs. 5 %). Sie führten zu einer Dosisanpassung oder Abbruch der Behandlung bei 129 von 336 Patienten (38 %) in der Vemurafenib-Gruppe und bei 44 von 282 Patienten (16 %) in der Dacarbazin-Gruppe. Kutane Plattenepithelkarzinome traten bei 11,3 % (n = 38) der Patienten unter Behandlung mit Vemurafenib und bei 0,4 % (n = 1) der Patienten im Dacarbazin-Arm auf. Das Auftreten von Keratoakanthomen wurde bei 6 % (n = 20) der mit Vemurafenib behandelten Patienten und bei keinem der Patienten, die Dacarbazin erhielten, beobachtet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Plattenepithelkarzinom der Haut, aktinische Keratose, seborrhoische Keratose, Hautpapillom, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Pruritus, Hyperkeratose, Erythem, Alopezie, trockene Haut, Sonnenbrand, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, verminderter Appetit, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen des Bewegungsapparates, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Asthenie, Dysgeusie, Husten, Pyrexie, periphere Ödeme, γ -GT-Anstieg.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Follikulitis, Basalzellkarzinom, palmar-plantares Erythro-dysästhesie-Syndrom, Erythema nodosum, Keratosis pilaris, Arthritis, Lähmung des Nervus facialis, Uveitis, Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg des Bilirubins.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, periphere Neuropathie, retinaler Venenverschluss, Vaskulitis, Anstieg der AST.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Wirkstoffen (z. B. Clozapin, Paracetamol, Theophyllin) erhöhen. Dosisanpassungen sollten deshalb erwogen werden.
- Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP3A4 metabolisierten Substanzen verringern. Die Wirksamkeit gleichzeitig angewandeter, über CYP3A4 metabolisierter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein. Dosisanpassungen von CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollten erwogen werden (z. B. Vitamin-K-Antagonisten, Clopidogrel, Prasugel, Cyclosporin, Pimozid).
- Vemurafenib sollte in Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon, Atazanavir) mit Vorsicht angewendet werden.
- Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp), der Glucuronidierung und/oder CYP3A4 (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) kann zu einer suboptimalen Plasmaverfügbarkeit von Vemurafenib führen und soll vermieden werden.
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Pharmakokinetik von Vemurafenib durch andere Arzneimittel, die P-gp inhibieren oder beeinflussen (z. B. Verapamil, Clarithromycin, Cyclosporin, Ritonavir, Chinidin, Dronedaron, Amiodaron, Itraconazol, Ranolazin), beeinträchtigt wird.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- Vor der Einnahme von Vemurafenib muss bei den Patienten mittels validiertem Test das Vorliegen eines BRAF-V600 Mutation-positiven Tumorstatus nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib wurden bei Patienten mit Tumoren, die andere als BRAF-V600E Mutationen aufweisen, nicht ausreichend untersucht. Vemurafenib soll bei Patienten mit malignem Melanom und BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden.

- Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Therapie eine dermatologische Untersuchung durchzuführen und sie im Verlauf der Behandlung routinemäßig zu überwachen. Jede verdächtige Hautläsion soll operativ entfernt, zur dermatopathologischen Untersuchung eingeschickt und nach lokalem Pflegestandard behandelt werden.
- Der verschreibende Arzt soll den Patienten während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung monatlich auf kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC) untersuchen. Bei Patienten, die cuSCC entwickeln, wird empfohlen, die Behandlung ohne Dosisanpassung fortzuführen. Die Überwachung soll nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib noch 6 Monate oder bis zur Einleitung einer anderen anti-neoplastischen Therapie fortgeführt werden. Die Patienten sollen aufgefordert werden, ihre Ärzte über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.
- Zur Überwachung auf nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC) soll bei Patienten vor Behandlungsbeginn und alle drei Monate im Verlauf der Behandlung Kopf und Hals untersucht werden (mindestens visuelle Überprüfung der Mundschleimhaut und Abtasten der Lymphknoten). Vor der Behandlung und alle 6 Monate im Verlauf der Behandlung ist eine Computertomographie des Thorax durchzuführen. Untersuchungen des Anus und des Beckens (bei Frauen) vor und bei Beendigung der Behandlung, oder wenn klinisch indiziert, werden empfohlen. Nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib soll die Überwachung auf nicht-cuSCC bis zu 6 Monate oder bis zur Einleitung einer anderen anti-neoplastischen Therapie fortgesetzt werden. Abnorme Befunde sollen gemäß klinischer Praxis behandelt werden.
- In klinischen Studien wurden neue Fälle von primären Melanomen berichtet. Diese Fälle wurden durch Exzision behandelt und die Behandlung wurde ohne Dosisanpassung fortgesetzt. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.
- Bei Patienten unter Vemurafenib-Behandlung wurden schwere dermatologische Reaktionen berichtet, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Bei Patienten, bei denen eine schwere dermatologische Nebenwirkung auftritt, sollte die Behandlung mit Vemurafenib dauerhaft abgebrochen werden.
- Bei Patienten mit metastasiertem Melanom sind expositionsabhängige QT-Verlängerungen beobachtet worden. Diese können zu einem erhöhten Risiko ventrikulärer Arrhythmien, einschließlich vom Typ Torsade de pointes, führen. Eine Behandlung mit Vemurafenib wird nicht empfohlen bei Patienten mit nicht behebbaren Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium), Long-QT-Syndrom oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall (z. B. Amiodaron, Quetiapin) verlängern. Vor einer Behandlung mit Vemurafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach einer Dosisänderung müssen bei allen Patienten Elektrokardiogramm und Serumelektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden.
- Schwere ophthalmologische Reaktionen, einschließlich Uveitis, Iritis und retinaler Venenverschluss, sind berichtet worden. Die Patienten sollten routinemäßig auf ophthalmologische Veränderungen überwacht 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

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Zelboraf® (Vemurafenib)	
Ältere Patienten	Bei Patienten im Alter von > 65 Jahren ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung: Keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig. Schwere Nierenfunktionsstörungen: Vemurafenib nur mit Vorsicht anwenden und Patienten engmaschig überwachen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen begrenzte Daten vor. Da Vemurafenib über die Leber ausgeschieden wird, können Patienten mit mittleren bis schweren Leberfunktionsstörungen eine erhöhte Exposition haben und sollen engmaschig überwacht werden.
Frauen im gebärfähigen Alter	Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach der Behandlung eine effektive Kontrazeption durchführen. Vemurafenib kann die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva verringern.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Anwendung bei Schwangeren, es sei denn der mögliche Nutzen für die Mutter wiegt das mögliche Risiko für den Fötus auf.
Anwendung bei Stillenden	Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Vemurafenib abubrechen.

Dosierung und Kosten

Zelboraf® (Vemurafenib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag^{1,2}	Kosten pro Monat [€]³
Filmtabletten	2 x 960 mg	12.549,92

Stand Lauertaxe: 01.06.2012

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Informationen über Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen sind der Produktinformation zu entnehmen; ³Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

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) [Zelboraf®](#) vom 19.03.2012.