

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Xalkori® (Crizotinib)

Indikation

Xalkori® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Bewertung

Xalkori® (Crizotinib) wurde basierend auf Daten nicht abgeschlossener Studien (Zwischenanalyse) unter Auflagen zugelassen („conditional marketing authorisation“).

Umfangreiche Sicherheitsdaten fehlen und sollen 2013, wie auch Daten zu Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen und zu älteren Patienten, vorgelegt werden. Teils letal verlaufende Hepatotoxizität ist bereits aus den laufenden Studien bekannt.

Die für die Zulassung relevante Studie („pivotal trial“) ist eine unkontrollierte Phase-I/II-Studie (125 vorbehandelte Patienten, medianes Alter 51 Jahre; ECOG Status 0–1 bei 87 % (d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = gehfähig).

In der Zwischenanalyse dieser Studie zeigte Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom Ansprechraten (objective response rate, ORR) von 61,2 % und ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 9,2 Monaten. Das Gesamtüberleben (OS) lag bei 29,6 Monaten.

Wirksamkeit und Toxizität von Crizotinib können trotz der bisher positiven Ergebnisse nicht sicher beurteilt werden, da vergleichende Studien gegenüber den palliativen medikamentösen Alternativen nicht abgeschlossen sind.

Pharmakologie und klinische Studien

Crizotinib ist ein oral zu verabreichender Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (CD 246) und ihrer onkogenen Varianten. Es handelt sich um ein neues Wirkprinzip. Etwa 5 % aller Patienten mit NSCLC weisen eine ALK-Positivität auf.

Der vorläufigen Zulassung liegen die vorläufigen Ergebnisse folgender Studien zugrunde:

- Studie 1001: Für die Zulassung relevante Studie – unkontrollierte, offene Phase-I/II-Studie,
- Studie 1005: unkontrollierte, offene Phase-II-Studie und
- Studie 1007: kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie, in der Crizotinib als Monotherapie (Arm A) mit einer Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel (Arm B) verglichen wird.

Da es sich um Ergebnisse noch nicht abgeschlossener Studien handelt, ist allenfalls eine Projektion des patientenrelevanten Endpunkts Gesamtüberleben (OS) möglich. Es gab keinen Unterschied zwischen dem medianen OS der Zwischenanalyse (40 % der für die Endanalyse notwendigen Beobachtungen) in der Phase-III-Studie zwischen den Therapiearmen (Arm A: 20,3 Monate; 95 % Konfidenzintervall [CI] 18,1 Monate bis not reliable [NR] vs. Arm B: 22,8 Monate; 95 % CI 18,6 Monate bis NR; Hazard Ratio [HR] 1,021; 95 % CI 0,677–1,540; $p = 0,5394$). Eine Ursache hierfür könnte die hohe Cross-over-Rate aus dem Chemotherapie- in den Crizotinib-Arm sein (62 %). Die ORR war mit 65,3 % (95 % CI 57,7–72,4 %) höher für Crizotinib als mit 19,5 % (95 % CI 13,9–26,2 %) für die Vergleichschemotherapie.

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

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war in Arm A (7,7 Monate; 95 % CI 6,0–8,8 Monate) der Studie 1007 statistisch signifikant höher als in Arm B (3,0 Monate; 95 % CI 2,6–4,3) (HR 0,487; 95 % CI 0,371–0,638; $p < 0,0001$).

Auch in den unkontrollierten Studien zeigten sich für Crizotinib ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des medianen PFS: 9,2 Monate (95 % CI 7,3–12,7) in Studie 1001 und 8,5 Monate (95 % CI 6,2–9,9) in Studie 1005.

Crizotinib kann lebensbedrohliche QT-Verlängerungen und Pneumonitiden verursachen, außerdem ist es hepatotoxisch. In der Studie 1007 traten Leberenzym erhöhungen unter Crizotinib bei 38,4 % der Patienten auf, unter Chemotherapie bei 13,5 %.

Die Patienten sollen einen Notfallausweis im Rahmen des Aufklärungsprogramms des Herstellers erhalten.

Insgesamt war Crizotinib in Studie 1007 toxischer als die Vergleichschemotherapie. Die gemeldeten Nebenwirkungsraten für behandlungsbezogene Nebenwirkungen waren 95,3 % für Crizotinib und 88,3 % für die Vergleichschemotherapie.

Ein Problem sind die unter Crizotinib-Therapie auftretenden ALK-Mutationen mit Resistenzentwicklung gegenüber Crizotinib¹.

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit anderen Histologien als Adenokarzinom (z. B. Plattenepithelkarzinom) liegen nur begrenzte Informationen vor. Vor individuellen Therapieentscheidungen sollte berücksichtigt werden, dass der klinische Nutzen in dieser Subpopulation geringer sein könnte.

Ebenfalls problematisch sind falsch positive ALK-Befunde nach Untersuchung mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Es sollte erwogen werden, Patienten mittels zusätzlicher Methoden auf ALK-Positivität zu untersuchen².

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Sehstörungen, Alanin-Aminotransferase erhöht (ALT), Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Verstopfung, Neutropenie, verminderter Appetit, Neuropathie, Schwindel, Dysgeusie, Müdigkeit, Ödeme.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): QT-Verlängerung, Hypophosphatämie, Bradykardie, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Pneumonitis, ösophageale Störungen, Dyspepsie, Ausschlag, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Nierenzyste.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Inhibitoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (bestimmte Protease-Inhibitoren wie Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, bestimmte Azol-Antimykotika wie Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol, bestimmte Makrolide wie Clarithromycin, Telithromycin, und Troleandomycin) sollte deshalb vermieden werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft kann ebenfalls die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen und darf deshalb nicht verzehrt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Induktoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, wozu unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut gehören, sollte vermieden werden.
- Crizotinib ist ein mäßiger CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Gabe von Crizotinib mit CYP3A-Substraten mit enger therapeutischer Breite, wozu unter anderem Alfentanil, Cisaprid, Ciclosporin, Ergot-Derivate, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus gehören, sollte vermieden werden. Falls die kombinierte Gabe erforderlich ist, muss eine enge klinische Kontrolle erfolgen.

¹ Choi YL, Soda M, Yamashita Y et al.: EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med 2010; 363: 1734–1739.

² Chihara D, Suzuki R: More on Crizotinib. N Engl J Med 2011; 364: 776–777.

- Crizotinib kann Pregnan-X-Rezeptor(PXR)-regulierte Enzyme induzieren (z. B. CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1 mit Ausnahme von CYP3A4). Es wird deshalb zu Vorsicht geraten, wenn Crizotinib in Kombination mit Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über diese Enzyme metabolisiert werden. **Es ist zu beachten, dass die Wirksamkeit von gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptiva verändert werden kann.** Bei Kombination von Crizotinib mit UGT³-Substraten, wie z. B. Paracetamol, Morphin oder Irinotecan, kann es ebenfalls zu Veränderungen der Wirksamkeit kommen.
- Crizotinib hemmt intestinales P-Glycoprotein (P-gp). Deshalb kann die Anwendung von Crizotinib zusammen mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin), deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken. Es wird eine enge klinische Überwachung angeraten, wenn Crizotinib zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.
- In klinischen Studien mit Crizotinib wurden **verlängerte QT-Intervalle** beobachtet. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder mit Arzneimitteln, die Torsades de pointes induzieren können (z. B. Klasse IA [Quinidin, Disopyramid] oder Klasse III [z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid], Methadon, Cisaprid, Moxifloxacin, Antipsychotika usw.), sorgfältig erwogen werden. Bei Kombination solcher Arzneimittel sollte eine Überwachung des QT-Intervalls erfolgen.
- In klinischen Studien wurde das Auftreten von **Bradykardien** beobachtet; deshalb sollte Crizotinib wegen des Risikos für ausgeprägte Bradykardie mit Vorsicht angewendet werden, wenn es in Kombination mit anderen möglicherweise Bradykardie-auslösenden Substanzen (z. B. Nicht-Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker wie Verapamil und Diltiazem, Betablocker, Clonidin, Guanfacin, Digoxin, Mefloquin, Anticholinesterasen, Pilocarpin) eingesetzt wird.

Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegen Crizotinib oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberfunktionsstörung.

Warnhinweise:

- Hepatotoxizität: Leberfunktionstests einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten zwei Behandlungsmonate zweimal monatlich durchgeführt werden, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert; bei Erhöhungen des Gesamtbilirubins über den oberen Normwert (Grad 2 der Common Toxicity Criteria [CTC]), oder ALT/AST ab je 3-fach des oberen Normwerts (Grad 2 CTC) entsprechend häufiger.
- Pneumonitis: Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden und bei Verdacht einer Pneumonitis die Crizotinib-Therapie unterbrochen werden. Wenn andere mögliche Ursachen einer Pneumonitis ausgeschlossen wurden, sollte bei unter Therapie mit Crizotinib aufgetretener Pneumonitis die Gabe des Tyrosinkinase-Inhibitors dauerhaft abgebrochen werden.
- Wirkungen auf das Sehvermögen: Sehstörungen wie verschwommenes Sehen oder Doppelbilder, traten bei Patienten auf. Es sollte eine augenärztliche Abklärung erfolgen, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken.

³ UDP-Glykosyltransferase

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Xalkori® (Crizotinib)	
Ältere Patienten	Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Informationen, für Patienten über 85 Jahre keine Informationen vor.
Kinder und Jugendliche	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xalkori® bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht (CrCl 60–90 ml/min) bis mäßig (CrCl 30–60 ml/min) eingeschränkte Nierenfunktion: keine Anpassung der Initialdosis. Schwere Nierenfunktionsstörung und Nierenerkrankung im Endstadium: Es liegen keine Daten vor; deshalb können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Untersuchungen bei dieser Patientengruppe. Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung unter strenger Überwachung der Leberfunktion erfolgen (s. Warnhinweise) erfolgen. Bei schwerer Leberfunktionsstörung sollte Xalkori® nicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren	Kann die Fortpflanzung schädigen. Schwangerschaft während Behandlung und für mindestens 90 Tage danach vermeiden (Verhütung bei beiden Geschlechtern notwendig). Keine Daten zur Anwendung bei Schwangeren.
Anwendung bei Stillenden	Stillen muss während der Behandlung vermieden werden.

Dosierung und Kosten

Xalkori® (Crizotinib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag¹	Kosten pro Monat [€]²
Hartkapseln	2 x 250 mg ³	7377,56

Stand Lauertaxe: 01.02.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); ³Dosismodifikationen sind der Produktinformation zu entnehmen.

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) [Xalkori®](#) vom 14.11.2012.