

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Zykadia® (Ceritinib) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation

Zykadia® wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

### Markteinführung

Zykadia® (Ceritinib) ist seit dem 01.07.2015 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt.

### Bewertung

**Zykadia® (Ceritinib) wurde vorläufig in einer Indikation mit klinischem Bedarf („unmet clinical need“) auf Basis von noch laufenden, unkontrollierten Studien der Phasen I und II zugelassen. Es zeigt klinische Wirksamkeit bei ALK-mutiertem NSCLC auch nach Progress unter dem ALK-Inhibitor Crizotinib. Ceritinib ist auch bei zerebralen Metastasen wirksam. Die Datenlage ist jedoch sehr dünn und vergleichende Studien liegen nicht vor. Eine Indikation kann sich ergeben als Drittlinientherapie nach Kombinationschemotherapie und Crizotinib.**

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die für die Zulassung relevante Studie X2101 ist eine multizentrische, unkontrollierte, noch nicht abgeschlossene Dosisescalationsstudie der Phase I. Diese Studie untersucht vier Gruppen:

- Gruppe 1A: vorbehandelte Patienten mit NSCLC, die unter einem ALK-Inhibitor Progress zeigten
- Gruppe 1B: mit ALK-Inhibitor vorbehandelte Patienten mit NSCLC, ohne Zuordnung zu Gruppe 1A
- Gruppe 2: mit ALK-Inhibitor nicht vorbehandelte, Chemotherapie-vorbehandelte Patienten mit NSCLC
- Gruppe 3: Patienten mit anderen soliden Tumoren als NSCLC.

Die Studie wurde in eine Dosisescalations- und eine Extensionsphase eingeteilt. Während ersterer sollte die maximal tolerierte Dosis bzw. die empfohlene Dosis für Ceritinib gefunden werden, während in letzterer als primärer Endpunkt die Rate und Dauer des Ansprechens (Overall Response Rate, ORR, und Duration of Response, DOR) eruiert werden sollten. Das progressionsfreie und das Gesamtüberleben (Progression-free Survival, PFS, und Overall Survival, OS) waren sekundäre Endpunkte.

Es wurden 246 Patienten mit NSCLC rekrutiert. Das mediane Alter war 53 Jahre. Die Patienten erhielten nach der Dosisescalationsphase 750 mg Ceritinib pro Tag. Die vorläufigen Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt. Es wurden die Ergebnisse der verblindeten unabhängigen zentralen Bewertung verwendet (Blinded independent central review, BICR), falls diese im EPAR angegeben waren.

<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.

Tabelle 1: Ergebnisse der Hauptzulassungsstudie X2101

Gruppe	ALK-Inhibitor-vorbehandelte NSCLC Patienten	mit ALK-Inhibitor nicht vorbehandelte NSCLC Patienten
n	163	83
ORR (%)	46,0%	63,9%
95 % CI	38,2–54,0	52,6–74,1
Medianes DOR (Monate)	8,25	17
95 % CI	6,80–9,69	11,27 – n. e.
Medianes PFS (Monate)	6,9	18,4
95 % CI	5,6–8,7	15,2 – n. e.
Medianes OS (Monate)	16,7	n. e.
95 % CI	14,8 – n. e.	19,6 – n. e.

CI: Konfidenzintervall; DOR: Duration of Response; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; n. e.: nicht errechenbar

Darüber hinaus laufen u. a. folgende Studien:

- Studie A2201 ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie bei mit Chemotherapie und Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (n = 140). Es zeigten sich ein medianes OS von 14 Monaten, ein ORR von 54 %, eine mediane DOR von 9,7 Monaten und ein medianes PFS von 5,7 Monaten.
- Studie A2203 ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie bei mit Chemotherapie vorbehandelten, ALK-Inhibitor-naiven Patienten mit ALK-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (n = 124). Es zeigten sich ein ORR von 63,7 %, eine mediane DOR von 9,3 Monaten und ein medianes PFS von 11,1 Monaten. Der Median des OS war noch nicht erreicht worden.

Letztendlich wurde von der EMA keine Zulassung bei mit ALK-Inhibitor nicht vorbehandelten Patienten gewährt. Insgesamt sind aber die Daten auch in der zugelassenen Indikation unzureichend, um eine umfassende Bewertung außer als „last-line“ Therapeutikum zu erlauben.

### Ausgewählte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die häufigsten UAW waren Erhöhungen der Leberenzyme und gastrointestinale Störungen. Die wichtigsten schweren UAW waren Hepatotoxizität, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, QT-Verlängerung, Hyperglykämie und Bradykardie. Ceritinib hat ein hohes Potenzial für Interaktionen auf Ebene von CYP3A4.

### Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Monat [€] <sup>2</sup>
Hartkapseln	1 x 750 mg	9148,73

Stand Lauerntaxe: 01.09.2015. <sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

### Weiterführende Informationen

Über den Zusatznutzen (Nutzenbewertung nach § 35a SGB V) entscheidet der [G-BA](#) im Dezember 2015.

Quelle: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Zykadia](#)<sup>®</sup>, erschienen am 04.06.2015. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit sowie Richtigkeit der angegebenen Dosierungen.

Zykadia<sup>®</sup> (Ceritinib)

Stand: 29.09.2015

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