

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizotinib (XALKORI®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited
Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.11.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
• Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
• Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	7
• Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
• Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13
• Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	15

- **Verzeichnis eigener Tabellen**

Tabelle 2-A: Affinität von Crizotinib zu verschiedenen Kinasen. Angegeben ist jeweils die mittlere inhibitorische Konzentration (IC50). Niedrige IC50-Werte weisen auf eine potente Inhibition der betreffenden Kinasen bei klinisch erreichbaren Wirkspiegeln hin..... 8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1 Chemische Struktur von Crizotinib(1).....	7
Abbildung 2-2 Entstehung EML4-ALK-Variante 1 durch Fusion des N-terminalen Anteils von EML4 (enthält die sogenannte basische Region, die HELP-Domäne und einen Teil der WD-Repeat-Region) mit dem Teil der ALK, der den intrazellulären Anteil mit der Tyrosinkinase-Domäne enthält. Abbildung aus (19).....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
c-Met	Mesenchymal-epithelial transition factor (identisch mit HGFR)
DHFR	Dihydrofolatreduktase
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	European Medicines Agency
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4
ERK	Untergruppe der MAP-Kinasen (extracellular signal-related kinases)
FDA	Food and Drug Administration
GARFT	Glycinamidribonucleotidformyltransferase
HGFR	Hepatocyte Growth Factor Receptor (identisch mit c-Met)
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPM	Nucleophosmin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PDGFR	Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Proto-Onkogen Ras (rat sarcoma)
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RON	Recepteur d'Origine Nantais
ROS	c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS1)
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TFG	Tyrosinkinase-Fusionsgen
TS	Thymidylatsynthase
VEGFR-2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Crizotinib
Markenname:	XALKORI®
ATC-Code:	L01XE16

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9884704	EU/1/12/793/001	200 mg	60 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/12/793/002	200 mg	60 Hartkapseln HDPE-Flasche
9884710	EU/1/12/793/003	250 mg	60 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/12/793/004	250 mg	60 Hartkapseln HDPE-Flasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Chemische Struktur:

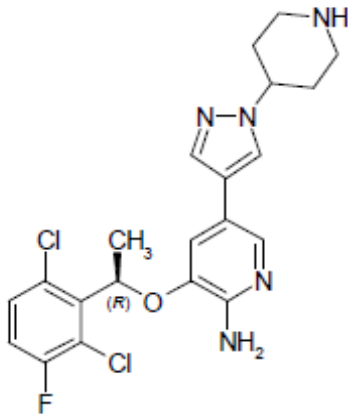


Abbildung 2-1 Chemische Struktur von Crizotinib(1)

XALKORI® enthält Crizotinib und wird bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, *NSCLC*) angewandt.

Crizotinib gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren und ist ein potenter und selektiver ATP-kompetitiver Inhibitor der Tyrosinkinasen c-Met/HGFR, ALK, ROS und RON sowie ihrer onkogenen Varianten (z.B. ALK- oder ROS-Fusionsproteine oder c-Met/HGFR aktivierende Mutationen und Amplifikationen), siehe Tabelle 2-A . Crizotinib wird an die ATP-Bindungsstelle der Kinase gebunden, verhindert damit die Bindung von ATP und die anschließende Autophosphorylierung, die das Enzym zur

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aktivierung benötigt (2). Dadurch werden dosisabhängig die Phosphorylierung und letztlich die Kinase-abhängigen, zellulären Signalfunktionen dieser Tyrosinkinase gehemmt (3-8).

Tabelle 2-A: Affinität von Crizotinib zu verschiedenen Kinasen. Angegeben ist jeweils die mittlere inhibitorische Konzentration (IC50). Niedrige IC50-Werte weisen auf eine potente Inhibition der betreffenden Kinasen bei klinisch erreichbaren Wirkspiegeln hin.

Tyrosinkinase	IC50 (nM)
c-Met in verschiedenen Zelllinien	2 bis 127
ALK	20
ROS	60
RON in verschiedenen Zelllinien	80 bis 298
Axl in verschiedenen Zelllinien	294 bis 322
Tie-2	448
Tyrosinkinase A	580
Tyrosinkinase B	399
ABL-Proto-Onkogen	1.159
Insulinrezeptor-Kinase	2.887
Lymphozyten-spezifische Kinase	2.741
Sky	>10.000
VEGFR-2 (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)	>10.000
PDGFR β (Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor β)	>10.000

Quelle: (8-9)

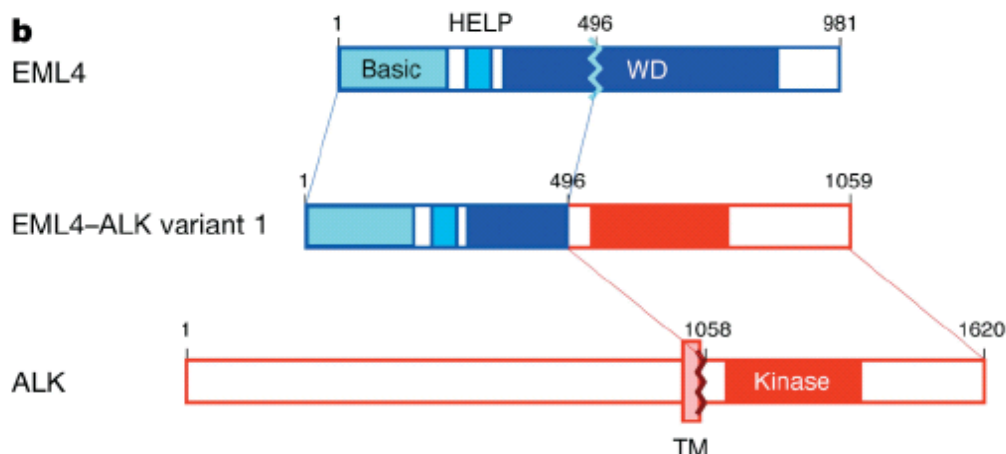
Bisher ist in Deutschland noch keine Therapie zugelassen, die gezielt den Signalweg über ALK inhibiert. In vivo besteht eine dosisabhängige Korrelation zwischen der Hemmung relevanter Signaltransduktionswege und dem Tumorwachstum. Im Maus-Modell konnte eine dosisabhängige Relation zwischen der Hemmung der ALK-Phosphorylierung durch Crizotinib und der Reduktion des Tumorwachstums sowie der Apoptose-Induktion gezeigt werden (4).

ALK ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, deren Rezeptor zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört (10-11). Physiologisch hat diese Rezeptor-Tyrosinkinase vermutlich eine Funktion während der Embryonalentwicklung: ALK wird transient in bestimmten Regionen des ZNS und des peripheren Nervensystems exprimiert (11-13). Die Funktion von ALK in adultem Nervengewebe ist unbekannt (14) und auch über die physiologischen Liganden ist bisher wenig bekannt (15). ALK wurde erstmals als onkogenes Fusionsprotein (NPM-ALK) beim anaplastischen großzelligen Lymphom beschrieben. Der Fusion liegt hier eine chromosomale Translokation ((2;5)(p23;q35)) zugrunde, deren Produkt zu einer konstitutiven Aktivierung der Kinase führt und dadurch onkogen wirkt (16). In Folge der konstitutiven Kinase-Aktivierung kommt es zur zellulären Transformation, wobei komplexe Signaltransduktionswege beteiligt sind. Die wichtigste Rolle bei der Signalübertragung durch

die ALK scheinen die PI3K/AKT-, STAT3- und RAS/ERK-Signalwege zu spielen (17). Die normale Funktion der Signaltransduktion ist es, Signale, die über Rezeptoren an die Zelle vermittelt wurden, in das Zellinnere weiterzuleiten, damit die Zellfunktionen entsprechend umgestellt werden. Am Anfang des PI3K/AKT-Signalwegs steht beispielsweise die Aktivierung eines Wachstumsfaktor-Rezeptors wie des PDGFR oder EGFR. Eine verstärkte Aktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs findet sich in zahlreichen soliden Tumoren. In den Tumoren wird dadurch eine vermehrte Proliferation und eine Hemmung der Apoptose bewirkt (18).

Beim *NSCLC* finden sich meistens ALK-Fusionsvarianten mit EML4 (Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4). Je nach chromosomaler Lage des Gens des ALK-Fusionspartners spricht man entweder von einer Translokation oder von Inversion. Die Fusion mit EML4 ist Folge einer Inversion auf dem kurzen Arm von Chromosom 2, wobei ein 3'-Ende des EML4-Gens mit einem 5'-Ende des ALK-Gens fusioniert. Es resultiert ein Fusionsprotein, dessen N-Terminus Teile von EML4 umfasst, während der C-Terminus die gesamte intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne der ALK enthält und sich unter Kontrolle des EML4 Promotors befindet (15, 19). Ein Beispiel ist in Abbildung 2-2 dargestellt. Bisher sind 12 Fusionsvarianten von ALK mit EML4 sowie seltener mit TFG (Tyrosinkinase-Fusionsgen) oder KIF5B (Kinesin Family Member 5B) in *NSCLC*-Tumoren bekannt (20), weitere seltene Varianten werden in letzter Zeit identifiziert (z.B. (21)). Die meisten der resultierenden Fusionsproteine sind onkogene Varianten.

Abbildung 2-2 Entstehung EML4-ALK-Variante 1 durch Fusion des N-terminalen Anteils von EML4 (enthält die sogenannte basische Region, die HELP-Domäne und einen Teil der WD-Repeat-Region) mit dem Teil der ALK, der den intrazellulären Anteil mit der Tyrosinkinase-Domäne enthält. Abbildung aus (19).



In klinischen Studien wurde die antineoplastische Wirksamkeit von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* nachgewiesen; erste Auswertungen der laufenden Phase-III Studie PROFILE 1007 zeigen die Überlegenheit von Crizotinib gegenüber den bislang verfügbaren, unspezifischen Chemotherapien (siehe Modul 4 dieses Dossiers). Das

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Medikament ist inzwischen in zahlreichen Ländern, u. a. in Europa und in den USA, zur Behandlung bei Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* zugelassen (s. Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international).

Resistenzen wie sie bei anderen Chemotherapien und zielgerichteten Therapien üblicherweise beobachtet werden, sind auch unter Crizotinib beobachtet worden. Die Mechanismen entsprechen den auch für andere Kinaseinhibitoren (z.B. EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (22)) bekannten Mechanismen (genetisch bedingte Änderungen der Zielstruktur oder Aktivierung paralleler oder nachfolgender Signaltransduktionswege (23)).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es liegt eine aktuelle deutsche interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft zur "Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms" vor (24). Nach dieser Leitlinie und weiteren Empfehlungen wie beispielsweise den Konsensus-basierten Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) (25) stehen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten, der Histologie des Tumors und den in der Erstlinientherapie verabreichten Wirkstoffen in der Anwendung nach Vorbehandlung bei fortgeschrittenem *NSCLC* die Monotherapien mit Docetaxel, Pemetrexed oder Erlotinib zur Verfügung.

Diese Empfehlungen spiegeln die bisherigen in Deutschland verfügbaren Therapieansätze wider. Die in den folgenden Modulen als Vergleichstherapie herangezogenen Antimetaboliten (Pemetrexed) oder Mitosehemmer (Docetaxel) hemmen lediglich unspezifisch den Zellzyklus.

Mit Erlotinib steht eine Therapieoption für Patienten mit onkogenen Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) zur Verfügung, ohne dass ALK-positive Patienten hiervon profitieren könnten, da keine Wirksamkeit auf die ALK-Mutation besteht.

Crizotinib unterscheidet sich daher erheblich von allen anderen bislang in Frage kommenden Wirkstoffen. Durch die hochspezifische Wirkung von Crizotinib auf die ursächlich an der Onkogenese beteiligten Treibermutation steht für Patienten mit einem ALK-positiven *NSCLC* erstmals ein personalisierter Therapieansatz zur Verfügung.

Die neue National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology (26) ist daher bereits hinsichtlich ALK-positivem *NSCLC* ergänzt worden: Für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit positivem ALK-Testergebnis wird Crizotinib als Erstlinientherapie empfohlen. Bei der Erarbeitung der in Deutschland maßgeblichen Leitlinie (24) war das ALK-Rearrangement beim *NSCLC* im Hinblick auf die

Therapie noch nicht relevant, da noch kein spezifisch wirkendes Medikament verfügbar war. Daher wird darin derzeit keine Unterscheidung nach dem ALK-Status vorgenommen.

Die unspezifischen Wirkmechanismen der bislang verfügbaren Therapieoptionen werden im Folgenden kurz skizziert.

Docetaxel

Docetaxel gehört zur Gruppe der Taxane, die sich von verschiedenen in Eibenarten natürlich vorkommenden Wirkstoffen ableiten. Docetaxel wird durch Seitenketten-Modifikation synthetisch hergestellt.

Docetaxel greift unspezifisch in den Zellzyklus ein, indem es die Mitose hemmt. Angriffspunkt ist der für den Stofftransport in der Zelle unverzichtbare Spindelapparat. Taxane beschleunigen zunächst die Bildung von Mikrotubuli, binden dann aber an die β -Tubulinuntereinheit und verhindern so die Desaggregation des Spindelapparates. In der G2-Phase, der Wachstumsphase 2 des Zellzyklus, zum Stofftransport gebildete Spindeln können danach nicht mehr umgebaut werden, insbesondere entstehen in der Mitosephase keine Kernspindeln. Dadurch sterben die Zellen letztlich ab. Von dieser Wirkung betroffen sind prinzipiell alle Zellen, die sich in der G2-Phase befinden. Insbesondere zeigt sich dies auch in Form von Nebenwirkungen wie Myelosuppression, Neuropathien und Stomatitis. Prädiktive Biomarker existieren für Docetaxel nicht (27-28).

Pemetrexed

Pemetrexed gehört zur Gruppe der Antimetaboliten. Als Antifolat entfaltet es seine zytostatische Wirkung, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. Aufgrund der in der Regel höheren Zellteilungsrate in Tumoren reagieren diese empfindlicher auf die Wirkung von Antifolaten als die meisten anderen Körpergewebe.

Pemetrexed wird durch das Enzym Folylpolyglutamatsynthase in Polyglutamatformen überführt, die in der Zelle zurückgehalten werden. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der besonders in Tumorzellen stattfindet, in normalen Zellen jedoch in geringerem Maße. Metaboliten der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt. (29). Dies ist ein weiterer Umstand, der erklärt, warum Tumorgewebe empfindlicher für die Wirkung von Pemetrexed ist.

In vitro durchgeführte Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der de novo Biosynthese von Thymidin und Purinnukleotiden sind. Die Polyglutamatformen sind noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT. Durch die Inhibition der de novo Thymidin- bzw. Purinsynthese stehen für die DNA-Replikation nicht mehr die als Bausteine benötigten einzelnen Nukleotide zur

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Verfügung. Die Zellproliferation wird gehemmt, wovon insbesondere Tumorgewebe betroffen ist.

Die Zulassung von Pemetrexed beim NSCLC ist auf die Gruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome limitiert. In der Studie von Scagliotti et al (30) zeigte sich für diese Patientengruppe ein Überlebensvorteil für Cisplatin-Pemetrexed versus Cisplatin-Gemcitabine.

Ein prädiktiver Marker außer der Tumorphistologie existiert auch für Pemetrexed nicht.

Erlotinib

Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase des EGFR und hemmt dessen intrazelluläre Phosphorylierung. Der EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/oder den Zelltod.

Eine Mutation im EGFR-Gen kann zu einer konstitutiven Aktivierung von antiapoptotischen und proliferativen Signalwegen führen. Die potente Wirkung von Erlotinib bei der Inhibierung der EGFR-vermittelten Signalkaskaden in diesen EGFR-Mutationen-positiven Tumoren basiert auf der hoch affinen reversiblen Bindung von Erlotinib an der ATP-Bindungsstelle der mutierten Kinasedomäne des EGFR. Durch die Inhibierung der Signalkaskaden wird die Zellproliferation gehemmt und der Zelltod wird über den intrinsischen Apoptoseweg eingeleitet. (31-32)

Erlotinib gehört wie Crizotinib zu der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren, die sich jedoch durch spezifische Affinitäten zu verschiedenen Kinasen unterscheiden. Erlotinib inhibiert die ALK nicht (33).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-		A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).		
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation XALKORI® (34)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

nicht zutreffend

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	<p>XALKORI® is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (<i>NSCLC</i>) that is anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test. This indication is based on response rate. There are no data available demonstrating improvement in patient reported outcomes or survival with XALKORI®.</p> <p>XALKORI® ist ein Kinase-Inhibitor zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>NSCLC</i>), das mit einem von der FDA zugelassenen Test als Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiv getestet wurde.</p> <p>Die Indikation basiert auf Ansprechraten. Es sind keine Daten verfügbar, die eine Verbesserung der von den Patienten berichteten Ergebnisse (patient reported outcomes) oder des Überlebens durch XALKORI® zeigen.</p>	26.08.2011	A
Indien	<p>Crizotinib is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (<i>NSCLC</i>) that is anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test.</p> <p>Crizotinib ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>NSCLC</i>), das mit einem von der FDA zugelassenen Test als Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiv getestet wurde.</p>	16.12.2011	A
Mexiko	<p>Crizotinib está indicado para el tratamiento de cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas</p>	09.03.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	<p>(CPCNP) con cinasa del linfoma anaplásico (ALK) positiva.</p> <p>Crizotinib is indicated for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Crizotinib ist zur Behandlung des fortgeschrittenen Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) indiziert.</p>		
Südkorea	<p>Treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)</p> <p>Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)</p>	29.12.2011	A
Macau	<p>XALKORI® is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that is anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test. (1) This indication is based on response rate. There are no data available demonstrating improvement in patient reported outcomes or survival with XALKORI®.</p> <p>XALKORI® ist ein Kinase-Inhibitor zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), das mit einem von der FDA zugelassenen Test als Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiv getestet wurde.</p> <p>Die Indikation basiert auf Ansprechraten. Es sind keine Daten verfügbar, die eine Verbesserung der von den</p>	10.04.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	Patienten berichteten Ergebnisse (patient reported outcomes) oder des Überlebens durch XALKORI® zeigen. (Macao importiert US-Ware mit identischer Zulassung.)		
Japan	ALK-positive unresectable advanced and/or recurrent non-small cell lung cancer ALK-positives unresezierbares fortgeschrittenes und/oder wiederauftretendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.	30.03.2012	A
Kanada	XALKORI® (crizotinib) is indicated as monotherapy for use in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced (not amenable to curative therapy) or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). XALKORI® (Crizotinib) ist indiziert zur Monotherapie bei Patienten mit Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positivem fortgeschrittenen (keiner kurativen Therapie zugänglichen) oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).	25.04.2012	A
Israel	XALKORI is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that is anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive. This indication is based on response rate. There is no data available demonstrating improvement in patient reported outcomes or survival with XALKORI®. XALKORI ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), das Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiv ist.	12.02.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	Die Indikation basiert auf Ansprechraten. Es sind keine Daten verfügbar, die eine Verbesserung der von den Patienten berichteten Ergebnisse (patient reported outcomes) oder des Überlebens durch XALKORI® zeigen.		
Argentinien	<p>XALKORI® is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that is anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test.</p> <p>This indication is based on response rate. There is no data available demonstrating improvement in patient reported outcomes or survival with XALKORI®.</p> <p>XALKORI® ist ein Kinase-Inhibitor indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das mit einem von der FDA zugelassenen Test als Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiv getestet wurde.</p> <p>Die Indikation basiert auf Ansprechraten. Es sind keine Daten verfügbar, die eine Verbesserung der von den Patienten berichteten Ergebnisse (patient reported outcomes) oder des Überlebens durch XALKORI® zeigen.</p>	18.04.2012	A
Schweiz	Xalkori ist für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.	05.03.2012	A
Curacao	Crizotinib is indicated for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive	10.07.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). XALKORI ist indiziert zur Behandlung von Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)		
Kuwait	XALKORI® is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that is anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test. This indication is based on response rate. There are no data available demonstrating improvement in patient reported outcomes or survival with XALKORI®. XALKORI® ist ein Kinase-Inhibitor zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), das mit einem von der FDA zugelassenen Test als Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiv getestet wurde. Die Indikation basiert auf Ansprechraten. Es sind keine Daten verfügbar, die eine Verbesserung der von den Patienten berichteten Ergebnisse (patient reported outcomes) oder des Überlebens durch XALKORI® zeigen.	29.08.2012	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

FDA: Pfizer. Fachinformation. USA. Highlights of Prescribing Information. Xalkori. 2012(35)

Indien: Pfizer. Fachinformation. Indien. Xalkori Capsules. 2012(36)

Mexiko: Pfizer. Fachinformation. Mexiko. Información para prescribir amplia IPP-A Cápsulas Texto Final de la IPP-A. 2012(37), Pfizer. Fachinformation. Mexiko. Full Summary of prescribing Information LPD Capsules. 2012(38)

Argentinien: Pfizer. Fachinformation. Argentinien. Xalkori. Crizotinib Capsules. 2012(39)

Süd-Korea: Pfizer. Fachinformation. Südkorea. Xalkori Capsules 200mg, 250 mg (Crizotinib). 2012(40)

Macau: identisch mit Zulassung der FDA(35)

Japan: Pfizer. Fachinformation. Japan. Xalkori Capsule 200mg. 2012(41)

Kanada: Pfizer. Fachinformation. Kanada. Xalkori. Crizotinib Capsules. 2012(42)

Israel: Pfizer. Fachinformation. Israel. Xalkori 2012(43)

Schweiz: Pfizer. Fachinformation. Schweiz. Xalkori, Kapseln. 2012(44)

Curacao: Pfizer. Fachinformation. Aruba, Curacao, Jamaica, Trinidad and Tobago. LPD Crizotinib Xalkori Capsules. 2012(45)

Kuwait: Pfizer. Fachinformation. Kuwait. Xalkori. 2012(46)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf den Wirkmechanismus von Crizotinib und die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten der EMA und aus anderen internationalen Zulassungsverfahren zur Verfügung. Die von Pfizer für die Erstellung eines Global Value Dossier durchgeführten Literaturrecherchen wurden ebenso berücksichtigt. Die Beschreibungen des Wirkmechanismus von Crizotinib und anderen zugelassenen Arzneimittel beruhen auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und weiteren Publikationen zu diesen Themen sowie Fachbüchern und Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel. Sofern geeignet wurden Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen zu Modul 3 und Modul 4 herangezogen. Zu weiteren offenen Fragen wurden jeweils unsystematische Literaturrecherchen in Pubmed durchgeführt. Teilweise wurde im Weiteren eine vertiefte Handsuche anhand der Literaturlisten insbesondere der Leitlinien und aktueller Veröffentlichung durchgeführt sowie die Fachkongresse der Jahre 2011 und 2012 verfolgt.

Für die Beschreibung von Therapieoptionen und Therapiestandards wurden internationale Leitlinien (insbesondere die aktuelle deutsche interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft zur "Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms" (24) und die neue National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology (26)) herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Pfizer. Investigator's Brochure Crizotinib (PF-02341066). 2012.
2. Bang Y-J. The potential for crizotinib in non-small cell lung cancer: a perspective review. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(6):279-91.
3. Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 3 [Epub ahead of print].
4. Christensen JG, Zou HY, Arango ME, Li Q, Lee JH, McDonnell SR, et al. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(12):3314-22.
5. Jänne PA, Meyerson M. ROS1 Rearrangements in Lung Cancer: A New Genomic Subset of Lung Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 3 [Epub ahead of print].
6. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique Clinicopathologic Features Characterize ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma in the Western Population. *Clin Cancer Res*. 2009;15(16):5216-23.
7. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012 Feb 12 [Epub ahead of print].
8. Zou H. Supplement Table 1. Biochemical and Cellular Potency and Selectivity of PF-02341066. 2007.
9. Cui JJ, Tran-Dube M, Shen H, Nambu M, Kung PP, Pairish M, et al. Structure Based Drug Design of Crizotinib (PF-02341066), a Potent and Selective Dual Inhibitor of Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (c-MET) Kinase and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). *J Med Chem*. 2011;54(18):6342-63.
10. Morris SW, Naeve C, Mathew P, James PL, Kirstein MN, Cui X, et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene*. 1997;14(18):2175-88.
11. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J*. 2009;420(3):345-61.
12. Gouzi JY, Moog-Lutz C, Vigny M, Brunet-de Carvalho N. Role of the subcellular localization of ALK tyrosine kinase domain in neuronal differentiation of PC12 cells. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 24):5811-23.

13. Perez-Pinera P, Zhang W, Chang Y, Vega JA, Deuel TF. Anaplastic Lymphoma Kinase Is Activated Through the Pleiotrophin/Receptor Protein-tyrosine Phosphatase β/ζ Signaling Pathway. An Alternative Mechanism of Receptor Tyrosine Kinase Activation. *J Biol Chem.* 2007;282(39):28683-90.
14. Mourali J, Bénard A, Lourenço FC, Monnet C, Greenland C, Moog-Lutz C, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Is a Dependence Receptor Whose Proapoptotic Functions Are Activated by Caspase Cleavage. *Mol Cell Biol.* 2006;26(16):6209-22.
15. Shaw AT, Solomon B. Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(8):2081-6.
16. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a Kinase Gene, ALK, to a Nucleolar Protein Gene, NPM, in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Science.* 1994;263(5151):1281-4.
17. Mossé YP, Wood A, Maris JM. Inhibition of ALK Signaling for Cancer Therapy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5609-14.
18. Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN Signaling in Angiogenesis and Tumorigenesis. *Adv Cancer Res.* 2009;102:19-65.
19. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561-6.
20. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a Novel Fusion Oncokinase Identified by an Immunohistochemistry-based Diagnostic System for ALK-positive Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(9):3143-9.
21. Jung Y, Kim P, Keum J, Kim SN, Choi YS, Do IG, et al. Discovery of ALK-PTPN3 Gene Fusion from Human Non-Small Cell Lung Carcinoma Cell Line Using Next Generation RNA Sequencing. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012;51(6):590-7.
22. Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. New Strategies in Overcoming Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(17):5530-7.
23. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of Acquired Crizotinib Resistance in ALK-Rearranged Lung Cancers. *Sci Transl Med.* 2012;4(120):120ra17.
24. Goeckjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie.* 2010;64 (Suppl 2):e1-164.
25. Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy. 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol.* 2011;22(7):1507-19.
26. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer 2011 [cited 2012 Mar 22].
27. Mutschler EG, G., Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Taxane. *Mutschler Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh; 2008. p. 932-33.
28. Docetaxel. In: Fauci B, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2008. p. 526-27.
29. Lilly. Fachinformation. ALIMTA. Bad Homburg: Lilly Deutschland GmbH; Stand: Okt. 2011.

30. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.
31. Roche. Fachinformation TARCEVA. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; Stand: Sep. 2011.
32. Erlotinib. In: Fauci B, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2008. p. 502-3, 28.
33. Yasuda H, de Figueiredo-Pontes LL, Kobayashi S, Costa DB. Preclinical Rationale for Use of the Clinically Available Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Crizotinib in ROS1-Translocated Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(7):1086-90.
34. Pfizer. Fachinfo XALKORI 2012.
35. Pfizer. Fachinformation. USA. Highlights of Prescribing Information. Xalkori: Pfizer; 2012.
36. Pfizer. Fachinformation. Indien. Xalkori Capsules: Pfizer; 2012.
37. Pfizer. Fachinformation. Mexiko. Información para prescribir amplia IPP-A Cápsulas Texto Final de la IPP-A: Pfizer; 2012.
38. Pfizer. Fachinformation. Mexiko. Full Summary of prescribing Information LPD Capsules: Pfizer; 2012.
39. Pfizer. Fachinformation. Argentinien. Xalkori. Crizotinib Capsules: Pfizer; 2012.
40. Pfizer. Fachinformation. Südkorea. Xalkori Capsules 200mg, 250 mg (Crizotinib): Pfizer; 2012.
41. Pfizer. Fachinformation. Japan. Xalkori Capsule 200mg: Pfizer; 2012.
42. Pfizer. Fachinformation. Kanada. Xalkori. Crizotinib Capsules: Pfizer; 2012.
43. Pfizer. Fachinformation. Israel. Xalkori Pfizer; 2012.
44. Pfizer. Fachinformation. Schweiz. Xalkori, Kapseln: Pfizer; 2012.
45. Pfizer. Fachinformation. Aruba, Curacao, Jamaica, Trinidad and Tobago. LPD Crizotinib Xalkori Capsules: Pfizer; 2012.
46. Pfizer. Fachinformation. Kuwait. Xalkori: Pfizer; 2012.