

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **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: 18.12.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
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 .....	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	20

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Affinität von Crizotinib zu verschiedenen Kinasen.....	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	18
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	19

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1 Chemische Struktur von Crizotinib .....	7
Abbildung 2-2: Entstehung EML4-ALK-Variante 1 .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Fibroblast growth factor receptor)
GARFT	Glycinamidribonucleotidformyltransferase
HGFR	Hepatocyte Growth Factor Receptor (identisch mit c-Met)
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KLC1	Kinesin light chain 1
JAK	Janus Kinase
MAP	mitogen-activated protein
MAPK	MAP-Kinase
MEK	mitogen-activated protein kinase
MK	Midkin
mTOR	mechanistic Target Of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPM	Nucleophosmin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PDGFR	Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
PLC	Phospholipase C $\gamma$

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PTN	Pleiotrophin
PTPN3	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	rapidly accelerated fibrosarcoma
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
STRN	Striatin
TFG	Tyrosinkinase-Fusionsgen
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TS	Thymidylatsynthase
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 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.

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 Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Crizotinib
<b>Handelsname:</b>	XALKORI®
<b>ATC-Code:</b>	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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

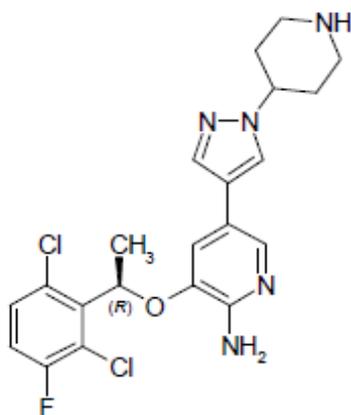
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Crizotinib, das unter dem Handelsnamen XALKORI® vermarktet wird, ist seit 23.10.2012 unter besonderen Bedingungen in Europa zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Am 23.11.2015 wurde für Crizotinib die Indikationserweiterung zur Erstlinien-Behandlung Erwachsener mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erteilt (1).

Chemische Struktur:

Abbildung 2-1 Chemische Struktur von Crizotinib



Quelle: (2)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Crizotinib gehört zur Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ist ein potenter und selektiver Adenosintriphosphat (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 2-3. Crizotinib wird an die ATP-Bindungsstelle der Tyrosinkinase gebunden, verhindert damit die Bindung von ATP und die anschließende Autophosphorylierung, die das Enzym zur Aktivierung benötigt (3). Dadurch werden dosisabhängig die Phosphorylierung und die Kinase-abhängigen, zellulären Signalfunktionen dieser Tyrosinkinasen gehemmt (4-9).

Tabelle 2-3: Affinität von Crizotinib zu verschiedenen Kinasen

<b>Tyrosinkinase</b>	<b>IC50 (nM)*</b>
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 $\beta$ (Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor $\beta$ )	>10.000
* Angegeben ist jeweils die mittlere inhibitorische Konzentration (IC50). Niedrige IC50-Werte weisen auf eine potente Inhibition der betreffenden Kinasen bei klinisch erreichbaren Wirkspiegeln hin.	

Quelle: (9, 10)

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 (5).

Physiologisch ist ALK eine Rezeptor-Tyrosinkinase, deren Rezeptor zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört (11, 12). Als natürliche, rezeptoraktivierende Liganden kommen Pleiotrophin (PTN) und Midkin (MK) in Frage (13, 14). Bei diesen handelt es sich um

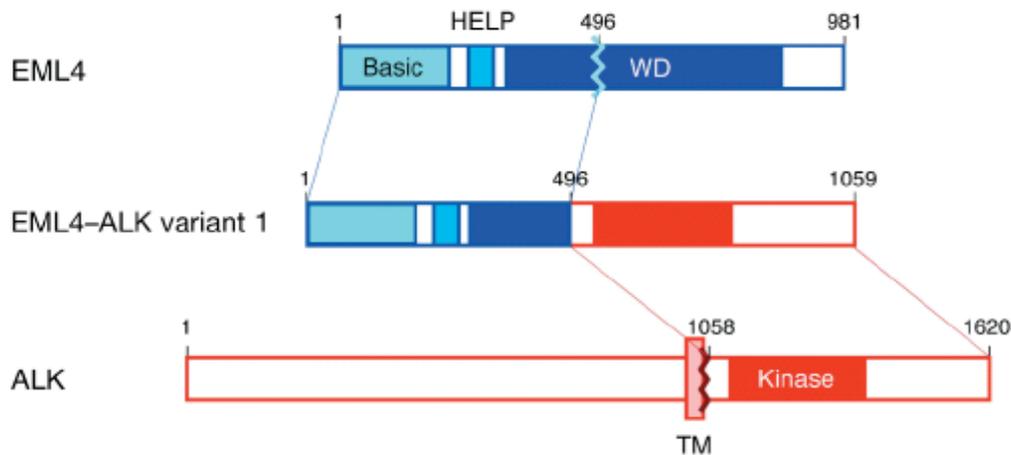
heparinbindende Wachstumsfaktoren, die eine Rolle in der neuronalen Entwicklung, für das Überleben der Zellen und bei der Tumorgenese spielen (15). Die physiologische Rolle der ALK-Tyrosinkinase bei Säugetieren ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Vermutet wird eine Funktion während der embryonalen Entwicklung des Nervensystems: ALK wird transient in bestimmten Regionen des ZNS und des peripheren Nervensystems exprimiert (12, 16, 17). Nach der Geburt nimmt die mRNA und Proteinkonzentration rapide ab (18). Die Funktion von ALK in adultem Nervengewebe ist unbekannt (19). Grundsätzlich aktiviert ALK zahlreiche Signalwege, die miteinander verbunden sind und überlappen. Diese beinhalten Signalkaskaden über die Phospholipase C $\gamma$  (PLC)-, PI3K/AKT-, JAK/STAT3-, mTOR-, MAPK- und RAS/Raf/MEK/ERK-Signalwege (20). Die normale Funktion der zellulären Signaltransduktion ist es, Signale, die über Rezeptoren reguliert 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 (21). Durch Aktivierung des PLC- und RAS/ERK-Signalwegs wird in den Tumoren eine vermehrte Proliferation verursacht (21), die Signalweiterleitung über JAK/STAT und PI3K/Akt begünstigt zusätzlich das Zellüberleben und eine Hemmung der Apoptose (22).

Das erste onkogene Fusionsgen der ALK wurde beim anaplastischen großzelligen Lymphom beschrieben (NPM-ALK). Der Fusion liegt hier ein chromosomales Rearrangement, eine sog. Translokation ((2;5)(p23;q35)) zugrunde (11). Je nach chromosomaler Lage des Gens des ALK-Fusionspartners spricht man entweder von einer Translokation (ursprüngliche Lage des Fusionsgens befindet sich auf einem anderen Chromosom) oder von Inversion (ursprüngliche Lage des Fusionsgens befindet sich auf demselben Chromosom). Seit dieser ersten Beschreibung wurden zahlreiche weitere aktivierende Mutationen und Genrearrangements der ALK in unterschiedlichen Tumoren identifiziert (23). Bei *NSCLC* sind bisher sechs Fusionspartner beschrieben: Meist handelt es sich um EML4 sowie in Ausnahmefällen TRK-fused gene (*TFG*), Kinesin Family Member 5B (*KIF5B*), kinesin light chain 1 (*KLCL1*), protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3 (*PTPN3*) und striatin (*STRN*) (24, 25). Die Fusion mit EML4 ist Folge einer Inversion auf dem kurzen Arm von Chromosom 2, wobei ein 5'-Ende des EML4-Gens mit einem 3'-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 (26, 27). Ein Beispiel ist in Abbildung 2-2 dargestellt.

Alle Fusionsvarianten teilen einen gemeinsamen Kinase-Aktivierungsmechanismus. Die jeweiligen Fusionspartner der ALK enthalten spezifische Sequenzen, über die eine Dimerisierung der Fusionskinase erfolgt, die letztendlich die rezeptorunabhängige Kinaseaktivierung durch Autophosphorylierung verursacht. Voraussetzung für die onkogene Aktivität der Fusionsvarianten ist eine konservierte Kinasedomäne der ALK, die das therapeutische Ziel von Crizotinib darstellt (28).

In Abbildung 2-2 ist schematisch die Entstehung der 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, dargestellt.

Abbildung 2-2: Entstehung EML4-ALK-Variante 1



Quelle: Abbildung aus (26)

In klinischen Studien wurde die antineoplastische Wirksamkeit von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* wiederholt nachgewiesen. Die Zwischenauswertungen der laufenden Phase-III Studie PROFILE 1007 (Datenschnitt vom 30.3.2012) zeigte die Überlegenheit von Crizotinib gegenüber den bislang verfügbaren, unspezifischen Chemotherapien bei vorbehandelten Patienten ((29-31)). In der ebenfalls noch laufenden Phase III-Studie PROFILE 1014 ergab die letzte verfügbare Zwischenauswertung (Datenschnitt vom 30.11.2013) ebenfalls deutliche und statistisch signifikante Vorteile bezüglich Morbidität und Lebensqualität im Vergleich zur Kombinationschemotherapie bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* ((32) sowie im Detail Modul 4A dieses Nutzendossiers).

Das Medikament ist inzwischen in zahlreichen Ländern, u. a. in Europa und in den USA, zur Behandlung bei Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* zugelassen.

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 (33)) bekannten Mechanismen (genetisch bedingte Änderungen der Zielstruktur oder Aktivierung paralleler oder nachfolgender Signaltransduktionswege (34)).

*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 gültige deutsche interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft zur "Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms" aus dem Jahr 2010 vor (35). Darüber hinaus gibt es eine sehr aktuelle Version der DGHO-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des NSCLC (36). Nach diesen Leitlinien und weiteren Empfehlungen - wie beispielsweise den aktuellen Konsensus-basierten Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) (37) - stehen bei fortgeschrittenem NSCLC in Abhängigkeit von Allgemeinzustand (ECOG-PS), Tumorhistologie und onkogenen Treibermutationen die gezielten Therapien (Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib) oder unspezifische (Chemo-)Therapien zur Verfügung (Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin). Für platinbasierte Kombinationstherapien liegen bis heute die meisten Erfahrungen vor und sie sind Standard in der Behandlung des NSCLC. Zusätzlich ist seit November 2014 der Kinase-Hemmer Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierenden und vorbehandelten NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie in der EU zugelassen. Im Mai 2015 wurde Ceritinib, einem weiteren Tyrosinkinase Inhibitor der ALK, für Europa eine bedingte Zulassung erteilt (38). Die Zulassung beschränkt sich auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt sind, womit diese zweite spezifische Therapie bei Vorhandensein von ALK-Translokationen also eine Zweitlinien- oder spätere Therapielinienoption darstellt.

Diese Empfehlungen spiegeln die bisherigen in Deutschland verfügbaren Therapieansätze wider. Der als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogene Antimetabolit Pemetrexed als Drittgenerationszytostatikum (als zweckmäßige Vergleichstherapie in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin) hemmt lediglich unspezifisch den Zellzyklus.

Mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib stehen Therapieoptionen für Patienten mit onkogenen Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) zur Verfügung, ohne dass Patienten mit ALK-positivem NSCLC hiervon profitieren könnten, da für die genannten Wirkstoffe keine Wirksamkeit bei Genarrangements der ALK besteht (39).

Nintedanib ist ein Anti-Angiogenese Tyrosinkinaseinhibitor, der aufgrund des Zulassungsstatus für bisher unbehandelte Patienten mit ALK-positivem NSCLC ebenfalls keine Behandlungsoption darstellt (40).

Ceritinib ist ein hochselektiver TKI der Anaplastischen Lymphom-Kinase (ALK). Ceritinib hemmt sowohl in vitro, als auch in vivo die Autophosphorylierung der ALK, die ALK-

vermittelte Phosphorylierung des nachgeschalteten Signal-Proteins STAT3 und die Proliferation ALK-abhängiger Krebszellen (38).

Crizotinib unterscheidet sich daher erheblich von allen anderen bislang in Frage kommenden Wirkstoffen in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, ALK-positiven NSCLC. Durch die hochspezifische Wirkung von Crizotinib auf die ursächlich an der Onkogenese beteiligte Treibermutation steht für Patienten mit einem ALK-positiven *NSCLC* in dieser Therapielinie erstmals ein personalisierter Therapieansatz zur Verfügung.

In den Leitlinien der ESMO (37) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (41) wird Crizotinib als Erstlinientherapie für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit positivem ALK-Testergebnis empfohlen. Bei der Erarbeitung der in Deutschland maßgeblichen S3-Leitlinie (35) war das ALK-Rearrangement beim *NSCLC* im Hinblick auf die Therapie noch nicht relevant, da noch kein spezifisch wirkendes Medikament verfügbar war. Da diese Version seither noch nicht aktualisiert wurde, wird darin derzeit noch keine Unterscheidung nach dem ALK-Status vorgenommen und deshalb auch noch keine spezifische Therapie empfohlen.

In der neuesten Fassung der DGHO-Leitlinie zum NSCLC wird jedoch Crizotinib bereits für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC sowohl in der Erstlinientherapie als auch für Folgetherapien empfohlen (36). Für Folgetherapien bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC steht seit 06.05.2015 auch Ceritinib mit einer bedingten Zulassung für Europa zur Verfügung (38) und wird deshalb ebenfalls als Therapieoption erwähnt (36). Es besitzt die Indikation jedoch nur, sofern eine Therapie mit Crizotinib vorausgegangen ist (38).

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

#### a) Unspezifische Therapieoptionen

##### Bevacizumab

Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper (Ig G1/kappa), der selektiv an den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), dem Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, bindet und dessen biologische Aktivität durch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) hemmt. Bevacizumab enthält humane Sequenzen mit Antigen-bindenden Regionen eines humanisierten murinen Antikörpers, der sich an VEGF bindet. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und unterdrückt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird (42).

### Cisplatin

Cisplatin ist eine antineoplastische anorganische Verbindung, die mit Platin ein Schwermetall enthält (cis-Diammindichloridoplatin [II]). Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge und dadurch die Zellteilung. Die Protein- und RNA-Synthese werden in geringerem Umfang gehemmt. Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, konnten auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylirender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar Zellzyklus unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden (43).

### Carboplatin

Carboplatin verfügt über ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin, d.h. es bewirkt vorwiegend eine Vernetzung zwischen DNA-Strängen und innerhalb eines DNA-Stranges selbst. Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytozid. Seine zytozide Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und -Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion der DNA wodurch diese während der Zellteilung nicht repliziert werden kann (44).

Unabhängig vom Implantationsort wies Carboplatin eine mit Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit bei einer Vielzahl von Tumoren auf. Mittels alkalischer Elution und Untersuchungen zur DNA-Bindung konnten die qualitativ vergleichbaren Wirkmechanismen von Carboplatin und Cisplatin nachgewiesen werden. Wie Cisplatin verursacht Carboplatin Veränderungen in der superhelikalen Struktur der DNA, die einem „Effekt der Verkürzung der DNA“ entsprechen (45).

Carboplatin besitzt für Deutschland keine Zulassung beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Jedoch ist es (bereits seit 2006) in der Kombinationstherapie über eine Arzneimittelrichtlinie des G-BA im Sinne des Off-Label-Use in dieser Indikation speziell für Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen verordnungsfähig (46). Aus diesem Grund – und wegen seines hohen Stellenwertes im deutschen Versorgungsalltag – wird es hier aufgeführt.

### Docetaxel

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

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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  $\beta$ -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 (47-49).

Gemcitabin

Gemcitabin (2',2'-Difluorodesoxycytidin), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (2',2'-Difluorodesoxycytidin-Diphosphat; dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (2',2'-Difluorodesoxycytidin-Triphosphat; dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNA (Deoxyribonucleic Acid; Desoxyribonukleinsäure)-Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Desoxycytidin-Triphosphat (dCTP) für die DNA-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Desoxynukleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNA (Selbst-Potenzierung).

Außerdem kann in geringem Ausmaß ebenfalls Gemcitabin in die RNA (Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure) eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNA verstärkt. Die DNA-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNA-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNA eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNA-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNA-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNA scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren (50).

Nintedanib

Nintedanib ist ein dreifach zielgerichteter Anti-Angiogenese Tyrosinkinaseinhibitor, der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGFR 1-3), von Blutplättchen abgeleitete Wachstumsfaktorrezeptoren (PDGFR  $\alpha$  und  $\beta$ ) und die Kinaseaktivität von Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptoren (FGFR 1-3) blockiert. Nintedanib bindet kompetitiv an die ATP-Bindungstasche dieser Rezeptoren und blockiert die intrazelluläre

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Signalübertragung, die für die Proliferation und das Überleben von Endothelzellen sowie perivaskulären Zellen (Perizyten und vaskuläre glatte Muskelzellen) entscheidend ist. Zusätzlich werden Fms-artige Tyrosinproteinkinase, lymphozytenspezifische Tyrosinproteinkinase und proto-onkogene Tyrosinproteinkinase Src inhibiert. In präklinischen Tumormodellen beeinträchtigte Nintedanib als Monosubstanz effektiv den Aufbau und die Erhaltung des Tumorgefäßsystems und führte zur Hemmung des Tumorwachstums und zu Tumorstase. Insbesondere führte die Behandlung von Tumor-Xenograftmodellen mit Nintedanib zu einer raschen Verringerung der Tumormikrogefäßdichte, der Umhüllung der Gefäße durch Perizyten und der Tumorperfusion (51).

Nintedanib gehört wie Crizotinib zu der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren, die sich jedoch durch spezifische Affinitäten zu verschiedenen Kinasen unterscheiden. Informationen über eine Wirkung von Nintedanib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC liegen bisher nicht vor.

Paclitaxel

Paclitaxel ist ein antimittotischer Wirkstoff aus der Substanzklasse der Taxane. Paclitaxel fördert die Bildung von Mikrotubuli aus den Tubulin-Dimeren und stabilisiert die Mikrotubuli, indem es eine Depolymerisation verhindert. Dies führt zur Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des Mikrotubuli-Netzwerkes, welches unerlässlich für die Interphase und Teile der Mitose ist. Während der Zellteilung bewirkt Paclitaxel außerdem die Bildung von abnormen Mikrotubuli-Bündeln; während der Mitose entstehen multiple sternförmige Gruppierungen der Mikrotubuli (Asterne). (52)

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 (53). Dies ist ein weiterer Umstand, der erklärt, warum Tumorgewebe empfindlicher für die Wirkung von Pemetrexed ist.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 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 (54) zeigte sich für diese Patientengruppe ein Überlebensvorteil für Cisplatin-Pemetrexed versus Cisplatin-Gemcitabin.

Ein prädiktiver Marker außer der Tumorhistologie existiert für Pemetrexed nicht.

### Vinorelbin

Vinorelbin ist ein Zytostatikum aus der Klasse der Vinca-Alkaloide. Ziel seiner Aktivität auf molekularer Ebene ist das dynamische Gleichgewicht zwischen Tubulin und Mikrotubuli. Vinorelbin verhindert die Polymerisierung von Tubulin in der Mitose. Seine spiralisierende Wirkung auf Tubulin ist weniger ausgeprägt als bei Vincristin. Vinorelbin blockiert die Zellteilung von der G2- bis zur M-Phase. Dies führt in der Interphase oder bei der nachfolgenden Mitose zum Zelltod. (55)

#### b) spezifische Therapieoptionen

### Afatinib

Afatinib ist ein selektiver irreversibler Blocker der ErbB-Familie. Afatinib bindet kovalent an alle Homo- und Heterodimere, die durch die Mitglieder der ErbB-Familie EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 gebildet werden, und blockiert irreversibel deren Signalübertragung. In präklinischen Krankheitsmodellen mit Deregulierung des ErbB-Signalwegs blockiert Afatinib als Einzelwirkstoff die ErbB-Rezeptor-Signalübertragung, was zur Hemmung des Tumorwachstums oder zu Tumorregression führt. *NSCLC*-Modelle mit entweder L858R- oder Del-19-EGFR-Mutation sind dabei gegenüber einer Behandlung mit Afatinib besonders empfindlich. (56).

Afatinib gehört wie Crizotinib zu der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren, die sich jedoch durch spezifische Affinitäten zu verschiedenen Kinasen unterscheiden. ALK-positive Tumore sind in der Regel EGFR-negativ und Afatinib inhibiert die ALK nicht (39).

### Ceritinib

Ceritinib ist ein hochselektiver TKI der Anaplastischen Lymphom-Kinase (ALK), einem Gen, das bei der Entwicklung einiger Krebsarten beteiligt ist. Ceritinib hemmt sowohl in vitro, als auch in vivo die Autophosphorylierung der ALK, die ALK-vermittelte Phosphorylierung des nachgeschalteten Signal-Proteins STAT3 und die Proliferation ALK-abhängiger Krebszellen (38).

### Erlotinib

Erlotinib ist ein reversibler 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 antiapoptischen 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 (57).

Erlotinib gehört wie Crizotinib zu der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren, die sich jedoch durch spezifische Affinitäten zu verschiedenen Kinasen unterscheiden. ALK-positive Tumore sind in der Regel EGFR-negativ und Erlotinib inhibiert die ALK nicht (58).

### Gefitinib

Gefitinib ist ein reversibler, selektiver klein-molekularer Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Das niedermolekulare Chinazolinderivat Gefitinib stoppt die neoplastische Proliferation, indem es bevorzugt die intrazelluläre Tyrosinkinase des modifizierten EGF-Rezeptors und damit gezielt die über diesen Rezeptor aktivierte Signalstrecke und die damit einhergehende Tumorzellproliferation blockiert (59).

Gefitinib gehört wie Crizotinib zu der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren, die sich jedoch durch spezifische Affinitäten zu verschiedenen Kinasen unterscheiden. ALK-positive Tumore sind in der Regel EGFR-negativ und Gefitinib inhibiert die ALK nicht (39).

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms ( <i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC).	nein	23.11.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation XALKORI® (60)

### 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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms ( <i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC).	23.10.2012

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.*

Für das weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiet von Crizotinib, das in Tabelle 2-5 aufgeführt ist, wurde die Fachinformation zugrunde gelegt (61).

### **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 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 bis 2015 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" (35), die aktuelle DGHO-Leitlinie zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (36) und die National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology (41)) herangezogen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 23.11.2015 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2012)7617(final) erteilten bedingten Zulassung des Humanarzneimittels „XALKORI - crizotinib“. 2015.
2. Pfizer. Investigator's Brochure Crizotinib (PF-02341066). 2012.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Jänne, PA, Meyerson, M. *ROS1* Rearrangements in Lung Cancer: A New Genomic Subset of Lung Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2012.
7. 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.
8. 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.
9. Zou, H. Supplement Table 1. Biochemical and Cellular Potency and Selectivity of PF-02341066. 2007.
10. 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.
11. 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.
12. Palmer, RH, Vernersson, E, Grabbe, C, Hallberg, B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J.* 2009;420(3):345-61.
13. Stoica, GE, Kuo, A, Aigner, A, Sunitha, I, Souttou, B, Malerczyk, C, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a receptor for the growth factor pleiotrophin. *J Biol Chem.* 2001;276(20):16772-9.
14. Stoica, GE, Kuo, A, Powers, C, Bowden, ET, Sale, EB, Riegel, AT, et al. Midkine binds to anaplastic lymphoma kinase (ALK) and acts as a growth factor for different cell types. *J Biol Chem.* 2002;277(39):35990-8.

15. Kadomatsu, K, Muramatsu, T. Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer. *Cancer Lett.* 2004;204(2):127-43.
16. 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.
17. Perez-Pinera, P, Zhang, W, Chang, Y, Vega, JA, Deuel, TF. Anaplastic Lymphoma Kinase Is Activated Through the Pleiotrophin/Receptor Protein-tyrosine Phosphatase  $\beta/\zeta$  Signaling Pathway. An Alternative Mechanism of Receptor Tyrosine Kinase Activation. *J Biol Chem.* 2007;282(39):28683-90.
18. Iwahara, T, Fujimoto, J, Wen, D, Cupples, R, Bucay, N, Arakawa, T, et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene.* 1997;14(4):439-49.
19. 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.
20. Mossé, YP, Wood, A, Maris, JM. Inhibition of ALK Signaling for Cancer Therapy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5609-14.
21. Jiang, BH, Liu, LZ. PI3K/PTEN Signaling in Angiogenesis and Tumorigenesis. *Adv Cancer Res.* 2009;102:19-65.
22. Roskoski, R, Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacol Res.* 2013;68(1):68-94.
23. Hallberg, B, Palmer, RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(10):685-700.
24. Maus, MK, Stephens, C, Zeger, G, Grimminger, PP, Huang, E. Identification of Novel Variant of EML4-ALK Fusion Gene in NSCLC: Potential Benefits of the RT-PCR Method. *Int J Biomed Sci.* 2012;8(1):1-6.
25. Sasaki, T, Rodig, SJ, Chirieac, LR, Janne, PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46(10):1773-80.
26. 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.
27. Shaw, AT, Solomon, B. Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(8):2081-6.
28. Shaw, AT, Hsu, PP, Awad, MM, Engelman, JA. Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):772-87.
29. Blackhall, F, Kim, DW, Besse, B, Nokihara, H, Han, JY, Wilner, KD, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(11):1625-33.
30. Shaw, AT, Kim, DW, Nakagawa, K, Seto, T, Crino, L, Ahn, MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-94.
31. G-BA. 2013. Arzneimittelrichtlinie/Anlage XII: Crizotinib vom 2.5.2013, Zusammenfassende Dokumentation; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2589/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2589/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_ZD.pdf) [Zugriff am: 12.12.2014].
32. Solomon, BJ, Mok, T, Kim, DW, Wu, YL, Nakagawa, K, Mekhail, T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.

33. 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.
34. 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.
35. Goeckenjan, 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.
36. Griesinger, F, Eberhardt, W, Früh, M, Gautschi, O, Hilbe, W, Hoffmann, H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie der DGHO. 2015.
37. Reck, M, Popat, S, Reinmuth, N, De Ruysscher, D, Kerr, KM, Peters, S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii27-iii39.
38. European Medicines Agency. 2015. ZYKADIA - EPAR, Stand 26.02.2015; Abrufbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003819/WC500187506.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003819/WC500187506.pdf) [Zugriff am: 08.06.2015].
39. Gainor, JF, Varghese, AM, Ou, SH, Kabraji, S, Awad, MM, Katayama, R, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4273-81.
40. European Medicines Agency. 2014. CHMP summary of positive opinion for Vargatef; Abrufbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002569/WC500173607.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002569/WC500173607.pdf) [Zugriff am: 26.09.2014].
41. NCCN. NCCN Guidelines Version 6.2015, Non-Small Cell Lung Cancer. 2015.
42. Roche. Fachinformation Avastin. Stand: März 2015.
43. TEVA. Fachinformation Cisplatin. Stand: März 2015.
44. Hospira. Fachinformation Carboplatin. Stand: März 2014.
45. medac. Fachinformation Carbomedac. Stand: Februar 2015.
46. G-BA. Beschluss des GB-A über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie. 2014.
47. Mutschler, E, Geisslinger, G, Kroemer, HK, Ruth, P, Schäfer-Korting, M. Taxane. Mutschler Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh; p. 932-33. 2008.
48. Docetaxel. In: Fauci B, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17 p. 526-27. 2008.
49. Fresenius Kabi. Fachinformation Docetaxel. Stand: Juni 2014.
50. Hospira. Fachinformation Gemcitabin. Stand: Juni 2014.
51. Boehringer Ingelheim. Fachinformation VARGATEF. Stand: März 2015.
52. Hospira. Fachinformation Paclitaxel. Stand: Dezember 2014.
53. Lilly. Fachinformation ALIMTA. Stand: November 2012.
54. 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.
55. Hospira. Fachinformation Vinorelbin. Stand: Juni 2014.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

56. Boehringer Ingelheim. Fachinformation GIOTRIF. Stand: September 2013.
57. Roche. Fachinformation TARCEVA. Stand: Dezember 2013.
58. 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.
59. AstraZeneca. Fachinformation IRESSA. Stand: September 2014.
60. European Medicines, A. EPAR: XALKORI, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand: November 2015. 2015.
61. Pfizer. Fachinformation XALKORI 200/ 250mg Hartkapseln. Stand: November 2015.