

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: 27.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
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	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: 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.....	9
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

	Seite
Abbildung 2-1 Chemische Struktur von Crizotinib	8
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.	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	<i>Abelson murine leukemia</i>
AKT	Proteinkinase B (<i>protein kinase B</i>)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (<i>anatomical therapeutic chemical classification system</i>)
ATP	Adenosintriphosphat (<i>adenosine triphosphate</i>)
AXL	<i>AXL receptor tyrosine kinase</i>
c-Met	membrangebundener Tyrosinkinase-Rezeptor für den Hepatozyten-Wachstumsfaktor (<i>hepatocyte growth factor, HGF</i>)
Del-19	<i>EGFR mutation</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DHFR	Dihydrofolatreduktase (<i>dihydrofolate reductase</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EML4	<i>echinoderm microtubule-associated protein-like 4</i>
ErbB	<i>receptor tyrosine kinase (erythroblastic leukemia viral oncogene)</i>
ERK	<i>extracellular-signal regulated kinase</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Europäische Union
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Fibroblast growth factor receptor</i>)
Fms	<i>receptor tyrosine kinase (Feline McDonough Sarcoma)</i>
GARFT	Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase (<i>Phosphoribosylglycinamide formyltransferase</i>)
HELP	Hydrophobes EML Protein (<i>hydrophobic EML protein</i>)
HER2	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>hepatocyte growth factor receptor</i>)
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration (<i>half maximal inhibitory concentration</i>)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

IgG4	Immunglobulin G4 (<i>immunoglobuline G4</i>)
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (<i>insulin-like growth factor 1</i>)
JAK	<i>Janus kinase</i>
KIF5B	<i>kinesin family member 5B</i>
KLC1	<i>kinesin light chain 1</i>
L858R	EGFR <i>mutation variant</i>
MAPK	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
MEK	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
MK	Midkin (<i>midkine</i>)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>messenger ribonucleic acid</i>)
mTOR	<i>mechanistic target of rapamycin</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
nM	Nanomolar (<i>nanomolar</i>)
NPM-ALK	<i>nucleophosmin and anaplastic lymphoma kinase fusion gene</i>
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>)
PD-1	<i>programmed cell death protein 1</i>
PD-L	<i>programmed death-ligand</i>
PDGFR	Plättchenwachstumsfaktor-Rezeptor (<i>platelet-derived growth factor receptors</i>)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase (<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase</i>)
PLC	Phospholipase C (<i>phospholipase C</i>)
PTN	Pleiotrophin (<i>pleiotrophin</i>)
PTPN3	<i>protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3</i>
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	<i>rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
Ras	<i>rat sarcoma (Ras protein)</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RON	<i>Recepteur d'Origine Nantais (macrophage-stimulating protein receptor)</i>
ROS1	<i>receptor tyrosine kinase (ROS proto-oncogene 1)</i>
Sky	<i>receptor tyrosine kinase</i>
Src	Tyrosinkinase (Src von Sarcoma)
STAT3	<i>signal transducer and activator of transcription 3</i>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

STRN	<i>striatin</i>
T790M	EGFR <i>kinase domain mutation</i>
T854A	EGFR <i>kinase domain mutation</i>
Tie	endothelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase
TFG	<i>TRK-fused gene</i>
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor (<i>tyrosine-kinase inhibitor</i>)
TS	Thymidylat-Synthase (<i>thymidylate synthetase</i>)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>vascular endothelial growth factor receptor</i>)
WD	<i>tryptophan-aspartic acid</i>
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 0 (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

Wirkstoff:	Crizotinib
Handelsname:	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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

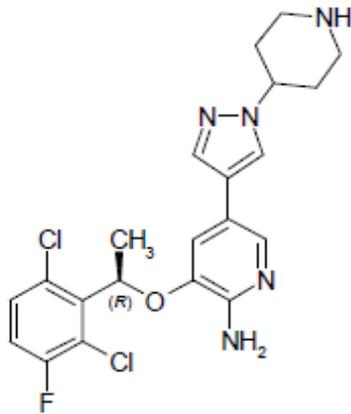
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9884704	EU/1/12/793/001	200 mg	60 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/12/793/002	200 mg	60 Hartkapseln HDPE-Flasche
9884710	EU/1/12/793/003	250 mg	60 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland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

Chemische Struktur:

Abbildung 2-1 Chemische Struktur von Crizotinib



Quelle: (1)

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Crizotinib gehört zur Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) 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 2-3. Crizotinib wird an die ATP-Bindungsstelle der Kinase gebunden, verhindert damit die Bindung von ATP und die anschließende Autophosphorylierung, die das Enzym zur Aktivierung benötigt (2). Dadurch werden dosisabhängig die Phosphorylierung und letztlich die Kinase-abhängigen, zellulären Signalfunktionen dieser Tyrosinkinasen gehemmt (3-8).

Tabelle 2-3: 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)

Crizotinib ist der erste in Deutschland zugelassene spezifische Tyrosinkinase-Inhibitor, welcher gezielt die 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).

Physiologisch ist ALK eine Rezeptor-Tyrosinkinase, deren Rezeptor zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört (10, 11). Als natürliche, rezeptoraktivierende Liganden kommen Pleiotrophin (PTN) und Midkin (MK) in Frage (12, 13). 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 (14). Die physiologische Rolle der ALK-Tyrosinkinase bei Säugetieren ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Vermutet wird eine

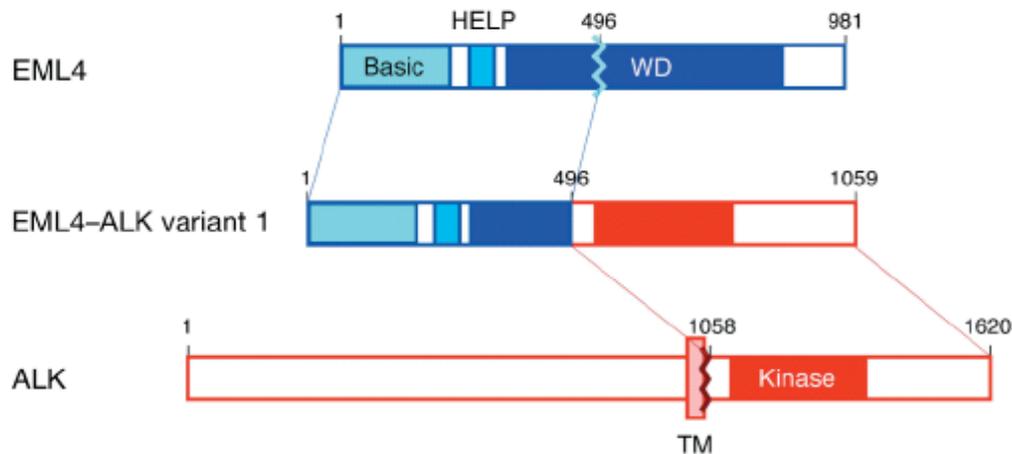
Funktion während der embryonalen Entwicklung des Nervensystems: ALK wird transient in bestimmten Regionen des zentralen und des peripheren Nervensystems exprimiert (11, 15, 16). Nach der Geburt nimmt die mRNA und Proteinkonzentration rapide ab (17). Die Funktion von ALK in adultem Nervengewebe ist unbekannt (18). Grundsätzlich aktiviert ALK zahlreiche Signalwege, die miteinander verbunden sind und überlappen. Diese beinhalten Signalkaskaden über die Phospholipase C γ (PLC), PI3K/AKT-, JAK/STAT3-, mTOR-, und Ras/Raf/MEK/ERK-Signalwege (letzte auch als MAPK/ERK bezeichnet) (19). 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 (20). Durch Aktivierung des PLC und RAS/ERK Signalwegs wird in den Tumoren eine vermehrte Proliferation verursacht (20), die Signalweiterleitung über JAK/STAT und PI3K/AKT begünstigt zusätzlich das Zellüberleben und eine Hemmung der Apoptose (21).

Das erste onkogene Fusionsgen der ALK wurde beim anaplastischen großzelligen Lymphom beschrieben (NPM-ALK Fusionsgen). Der Fusion liegt hier ein chromosomales Rearrangement, eine sog. Translokation ((2;5)(p23;q35)) zugrunde (10). 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 (22). 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 (*KLC1*), protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3 (*PTPN3*) und striatin (*STRN*) (23, 24). 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 (25, 26). 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 (27).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.



Quelle: Abbildung aus (25)

In klinischen Studien wurde die antineoplastische Wirksamkeit von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC nachgewiesen: Die Endauswertung der Phase-III Studie PROFILE 1007 zeigte die Überlegenheit von Crizotinib gegenüber den bislang verfügbaren, unspezifischen Chemotherapien bei vorbehandelten Patienten ((28, 29) sowie im Detail in Modul 4 dieses Dossiers). Das Medikament ist inzwischen in zahlreichen Ländern, u. a. in Europa und in den USA, zur Behandlung sowohl bei nicht-vorbehandelten als auch bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC zugelassen.

Resistenzen, wie sie bei anderen Chemotherapien und zielgerichteten Therapien üblicherweise beobachtet werden, sind auch unter Crizotinib aufgetreten. Die Mechanismen entsprechen den auch für andere Kinaseinhibitoren (z.B. EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (30)) bekannten (genetisch bedingte Änderungen der Zielstruktur oder Aktivierung paralleler oder nachfolgender Signaltransduktionswege (31)).

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 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 (32).

Diese Leitlinie befindet sich aktuell in Überarbeitung. Darüber hinaus gibt es eine aktuelle Version der DGHO-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des NSCLC (33). Nach diesen Leitlinien und weiteren Empfehlungen wie beispielsweise den aktuellen Konsensus-basierten Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) (34) 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, Nivolumab bei Plattenepithelhistologie, Afatinib, Gefitinib und Erlotinib zur Verfügung.

Mit Ceritinib, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab bei Nicht-Plattenepithelhistologie, Osimertinib und Ramucirumab stehen im Anwendungsgebiet darüber hinaus weitere neue Behandlungsoptionen zur Verfügung. Ceritinib ist ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor, der seit Mai 2015 in der EU unter besonderen Bedingungen, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC zugelassen ist. Die Zulassung ist allerdings ausschließlich auf Patienten beschränkt, die mit Crizotinib vorbehandelt sind (35). Der Kinase-Hemmer Nintedanib wurde in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierenden und vorbehandelten NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie im November 2014 in der EU zugelassen (36). Im April 2016 erhielt Nivolumab die Zulassungserweiterung auch für Patienten mit NSCLC und nicht-plattenepithelialer Histologie (37). Des Weiteren wurde im Dezember 2015 der Antikörper Necitumumab von der EU zugelassen. Necitumumab wird in Kombination mit einer Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie zur Behandlung von erwachsenen Chemotherapie-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, EGFR-exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC eingesetzt (38). Der Antikörper Ramucirumab erhielt als Kombinationstherapie mit Docetaxel im Januar 2016 von der EU die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie (39). Der TKI Osimertinib wurde von der EU im Februar 2016 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC zugelassen. (40). Der therapeutische Stellenwert dieser neuen Therapien im Versorgungsalltag ist bisher jedoch noch nicht ausreichend beurteilbar.

Mit Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, und Osimertinib stehen Therapieoptionen für Patienten mit onkogenen Mutationen des 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 (41). Afatinib besitzt seit 31.03.2016 eine Zulassungserweiterung auch bei fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie bei Fortschreiten des Tumors nach Platin-basierter Chemotherapie. Wegen dieser Indikation beim Plattenepithelkarzinom, das bei ALK-positiven Tumoren äußerst selten vorliegt, ist der Einsatz von Afatinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC nicht von Relevanz. Necitumumab wird bei EGFR exprimierenden Plattenepithelkarzinomen der Lunge in der Erstlinientherapie eingesetzt.

Nintedanib, Nivolumab und Ramucirumab stellen aufgrund ihres Wirkprinzips bzw. des Zulassungsstatus derzeit für Patienten mit ALK-positivem NSCLC ebenfalls keine

tumorspezifische Behandlungsoption dar, da keine Informationen zur Wirksamkeit dieser Substanzen bei Patienten mit ALK-positiven NSCLC vorliegen und das Merkmal ALK Genarrangement bei Patienten mit Plattenepithelhistologie äußerst selten vorkommt. Der therapeutische Stellenwert von Nivolumab in der seit kurzem erteilten Zulassungserweiterung auch für Tumore mit Nicht-Plattenepithelhistologie kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Ceritinib besitzt die Zulassung in der Zweitlinientherapie im Indikationsgebiet, jedoch dezidiert nur für Patienten, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt worden sind. Insofern kommt Ceritinib nur für die komplementäre Teilmenge der Patienten im Indikationsgebiet in Frage, die für die (erneute) Behandlung mit Crizotinib nicht prädestiniert sind (nämlich all jene, die Crizotinib bereits in der Erstlinientherapie erhalten haben, da bezüglich einer erneuten Crizotinib-Therapie bisher keine Daten vorliegen (42)).

Crizotinib unterscheidet sich im Wirkprinzip von allen anderen bislang in Frage kommenden Wirkstoffen – mit der Ausnahme von Ceritinib. Durch die hochspezifische Wirkung von Crizotinib auf die ursächlich an der Onkogenese beteiligte Treibermutation stand mit der Zulassung für Crizotinib für Patienten mit ALK-positivem NSCLC erstmals ein personalisierter Therapieansatz zur Verfügung. Für nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC ist Crizotinib bisher der einzige zugelassene Wirkstoff mit tumorspezifischer Wirksamkeit.

In den Leitlinien der ESMO (34) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (43) wird Crizotinib als Erstlinientherapie für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit ALK-positivem NSCLC empfohlen. Bei der Erarbeitung der in Deutschland maßgeblichen S3-Leitlinie von 2010 (32) 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 sich momentan in der Aktualisierung befindet, wird 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 (33).

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

a) unspezifische Therapieoptionen

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 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 (44, 45).

Nivolumab

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den "Programmed Death"-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1- Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums (37). Informationen über eine Wirkung von Nivolumab auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC liegen nicht vor.

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 (46). 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 Thymidylat-Synthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase (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 (47) zeigte sich für diese Patientengruppe ein Überlebensvorteil für Cisplatin-Pemetrexed versus Cisplatin-Gemcitabine. Ein prädiktiver Marker außer der Tumorphistologie existiert für Pemetrexed nicht.

Ramucirumab

Ramucirumab ist ein humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper, der sich spezifisch an die extrazelluläre Domäne des VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Durch diese spezifische Rezeptorblockade kommt es zur Senkung der VEGF-A-vermittelten Tumorangiogenese, zur Gefäßnormalisierung und zu einer Hemmung der VEGF-induzierten Immunsuppression. Außerdem wird das Wachstum neuer Blutgefäße verhindert und die Versorgung des Tumors mit Nährstoffen unterbunden (48). Informationen über eine Wirkung von Ramucirumab auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC liegen nicht vor.

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. Afatinib weist in NSCLC-Zelllinien in vitro sowie in Tumormodellen in vivo mit mutierten Isoformen mit bekannter Resistenz gegen die reversiblen EGFR-Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib, wie zum Beispiel T790M oder T854A, eine signifikante antitumorale Aktivität auf (Xenograftmodelle oder transgene Modelle) (49).

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 (41).

Ceritinib

Ceritinib ist ein oraler ALK-Inhibitor. Ceritinib hemmt sowohl in vitro als auch in vivo die Autophosphorylierung von ALK, die ALK-vermittelte Phosphorylierung von Downstream-Signalproteinen und die Proliferation ALK-abhängiger Krebszellen. Von der ALK-Translokation hängt die Expression des resultierenden Fusionsproteins und der daraus folgenden aberranten ALK-Signaltätigkeit im NSCLC ab. Bei der Mehrzahl der NSCLC-Fälle ist EML4 der Translokationspartner für ALK; dabei entsteht ein EML4-ALK-Fusionsprotein, bei dem die Proteinkinase-Domäne von ALK mit dem N-terminalen Abschnitt von EML4 fusioniert ist. Ceritinib hat sich bei einer NSCLC-Zelllinie (H2228) als wirksam gegen die Aktivität von EML4-ALK erwiesen. Dies führte in vitro zu einer Hemmung der Proliferation von H2228-Zellen und zu einer Regression von H2228-Tumoren, die als Xenograft auf Mäuse und Ratten übertragen worden waren. (50)

Im Gegensatz zu Crizotinib zeigt Ceritinib keine Aktivität gegenüber der MET-Kinase, hemmt aber den Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) Rezeptor, allerdings ist die Hemmung des IGF-1-Rezeptors etwa um den Faktor 50 schwächer als die Hemmung der ALK-Tyrosinkinase (51)

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 (45, 52, 53).

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 (54).

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 (55).

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 (41).

Necitumumab

Necitumumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an ein Protein auf der Oberfläche einiger Krebszellen, den humanen EGF-Rezeptor 1 bindet. Andere Körperproteine (sogenannte Wachstumsfaktoren) können an den EGFR binden und dadurch die Krebszellen dazu bringen, zu wachsen und sich zu teilen. Necitumumab blockiert die Ligandenbindungsstelle und hindert andere Proteine daran, an den EGFR zu binden. Somit wird die Aktivierung durch alle bekannten Liganden unterbunden und relevante biologische Folgeschritte in vitro inhibiert, es kommt also zu keinem weiterem Wachstum und keiner weiteren Zellteilung von Krebszellen. Die Aktivierung von EGFR korreliert mit dem malignen Progress, der Induktion der Angiogenese und der Hemmung der Apoptose oder des Zelltodes. Zudem induziert Necitumumab die Internalisierung und den Abbau von EGFR in vitro. In vivo Studien an auf Zelllinien-basierenden Xenograft-Modellen humaner Tumore, einschließlich nicht-kleinzelliger Lungentumore, zeigten, dass Necitumumab Antitumor-Aktivität aufweist. (56)

Informationen über eine Wirkung von Necitumumab auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC liegen nicht vor.

Nintedanib

Nintedanib ist ein dreifach zielgerichteter Anti-Angiogenese Tyrosinkinaseinhibitor, der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGFR 1-3), von Blutplättchen abgeleitete Wachstumsfaktorrezeptoren (PDGFR α und β) und die Kinaseaktivität von Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptoren (FGFR 1-3) blockiert. Nintedanib bindet kompetitiv an die ATP-Bindungsstasche dieser Rezeptoren und blockiert die intrazelluläre 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 die 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 Tumorstadiums 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 (57).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 auf Patienten mit ALK-positiven NSCLC liegen nicht vor.

Osimertinib

Osimertinib ist ebenfalls ein TKI. Es handelt sich um einen irreversiblen Inhibitor der EGFR mit aktivierenden Mutationen (EGFR_m) und mit der TKI-Resistenz-Mutation T790M. *In vitro*-Studien zeigten eine hochpotente inhibitorische Aktivität von Osimertinib am EGF-Rezeptor in einer Reihe von Zelllinien des NSCLC, die alle klinisch relevanten sensibilisierenden EGFR-Mutationen und T790M-Mutationen umfassten. Dies führt zu einer Hemmung des Zellwachstums bei signifikant weniger Aktivität gegen EGFR bei Wildtyp. *In vivo* führte die orale Gabe von Osimertinib bei NSCLC-Xenotransplantaten und transgenen Mausmodellen mit Lungentumoren zum Schrumpfen sowohl der Tumore mit EGFR_m als auch der mit T790M (58).

Informationen über eine Wirkung von Osimertinib auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC liegen nicht vor.

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 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 2-4: 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^a
XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non small cell lung</i>	nein	23.10.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

cancer, NSCLC).			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Es wurde die Fachinformation von Crizotinib (XALKORI®) zugrunde gelegt (42).

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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).	23.11.2015

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 Anwendungsgebiet von Crizotinib, das in Tabelle 2-5 aufgeführt ist, wurde die Fachinformation zugrunde gelegt (42).

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. 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 2016 verfolgt.

Für die Beschreibung von Therapieoptionen und Therapiestandards wurden die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien herangezogen (32-34, 43).

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. 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.
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.
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.
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. 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.
13. 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.
14. Kadomatsu, K, Muramatsu, T. Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer. *Cancer Lett.* 2004;204(2):127-43.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Mossé, YP, Wood, A, Maris, JM. Inhibition of ALK Signaling for Cancer Therapy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5609-14.
20. Jiang, BH, Liu, LZ. PI3K/PTEN Signaling in Angiogenesis and Tumorigenesis. *Adv Cancer Res.* 2009;102:19-65.
21. Roskoski, R, Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacol Res.* 2013;68(1):68-94.
22. Hallberg, B, Palmer, RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(10):685-700.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Shaw, AT, Solomon, B. Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(8):2081-6.
27. Shaw, AT, Hsu, PP, Awad, MM, Engelman, JA. Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):772-87.
28. 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.
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. 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.
31. 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.
32. Goekenjan, 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. Griesinger, F, Eberhardt, W, Früh, M, Gautschi, O, Hilbe, W, Hoffmann, H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie der DGHO, Stand Februar 2016. 2016.
34. Reck, M, Papat, 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.
35. European Medicines Agency. ZYKADIA - EPAR, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: September 2015.
36. European Medicines Agency. VARGATEF - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: März 2016.
37. European Medicines Agency. OPDIVO - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: Mai 2016.
38. European Medicines Agency. PORTRAZZA - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: März 2016.
39. European Medicines Agency. CYRAMZA - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: März 2016.
40. European Medicines Agency. TAGRISSO - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: Februar 2016.
41. 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.
42. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation: XALKORI 200/ 250mg Hartkapseln. Stand: Mai 2016.
43. Ettinger, DS, Wood, DE, Akerley, W, Bazhenova, LA, Borghaei, H, Camidge, DR, et al. 2016. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016; Abrufbar unter: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [Zugriff am: 11.04.2016].
44. 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.
45. Sausville, AS, Longo, DL. Principles of Cancer Treatment. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17 p. 514-33. 2008.
46. European Medicines Agency. ALIMTA - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der merkmale des Arzneimittels. Stand: März 2016.
47. 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.
48. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation: CYRAMZA® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2016.
49. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation: GIOTRIF® 40 mg Filmtabletten. Stand: März 2016.
50. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation: Zykadia® 150 mg Hartkapseln. Stand: August 2015.
51. Shaw, AT, Kim, DW, Mehra, R, Tan, DS, Felip, E, Chow, LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1189-97.
52. Roche Pharma AG. Fachinformation TARCEVA. Stand: Dezember 2013.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

53. Fenton, RG, Longo, DL. Cancer Cell Biology and Angiogenesis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 p. 498-513. 2008.
54. 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.
55. AstraZeneca GmbH. Fachinformation: IRESSA® 250 mg Filmtabletten. Stand: September 2014.
56. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation: PORTRAZZA® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2016.
57. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation: Vargatef ® Weichkapseln. Stand: Januar 2016.
58. AstraZeneca GmbH. Fachinformation: TAGRISSO ® 40mg/80mg Filmtabletten. Stand: Januar 2016.