

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: 16.09.2016

# 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>7</b>
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 .....	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	22
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	24

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 Tyrosinkinasen .....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	21
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	22

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1 Chemische Struktur von Crizotinib .....	8
Abbildung 2-2: CD74-ROS Translokation .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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	Tyrosinkinasedomäne für den membrangebundenen Hepatozyten-Wachstumsfaktor Rezeptor ( <i>hepatocyte growth factor, HGF</i> )
Del-19	<i>EGFR kinase domain 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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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 kinase domain mutation
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 receptor</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>
RTK	Rezeptor Tyrosinkinase
SHP	<i>Tyrosine-protein phosphatase non-receptor</i>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Sky	<i>TYRO3 protein tyrosine kinase</i>
Src	<i>Proto-oncogene Src (Src: Acronym aus sarcoma und cellular)</i>
STAT3	<i>signal transducer and activator of transcription 3</i>
STRN	<i>Striatin</i>
T790M	<i>EGFR kinase domain mutation</i>
T854A	<i>EGFR 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

<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

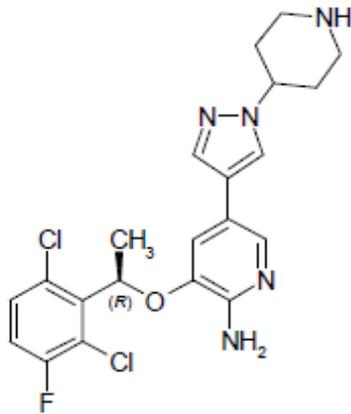
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
09884704	EU/1/12/793/001	200 mg	60 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/12/793/002	200 mg	60 Hartkapseln HDPE-Flasche
09884710	EU/1/12/793/003	250 mg	60 Hartkapseln Blisterpackung
In Deutschland 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 fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erteilt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Indikationserweiterung zur Behandlung Erwachsener mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC wurde am 25.08.2016 durch die EU Kommission erteilt.

Crizotinib gehört zur Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ist ein potenter und selektiver ATP-kompetitiver Inhibitor der Tyrosinkinasen c-Met/HGFR, ALK, ROS1 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 Signaltransduktionsfunktionen dieser Tyrosinkinasen gehemmt (3-8).

Tabelle 2-3: Affinität von Crizotinib zu verschiedenen Tyrosinkinasen

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 $\beta$ (Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor $\beta$ )	>10.000

Angegeben sind die mittleren inhibitorischen Konzentrationen (IC50). Niedrige IC50-Werte weisen auf eine potente Inhibition der betreffenden Kinasen bei klinisch erreichbaren Wirkspiegeln hin.

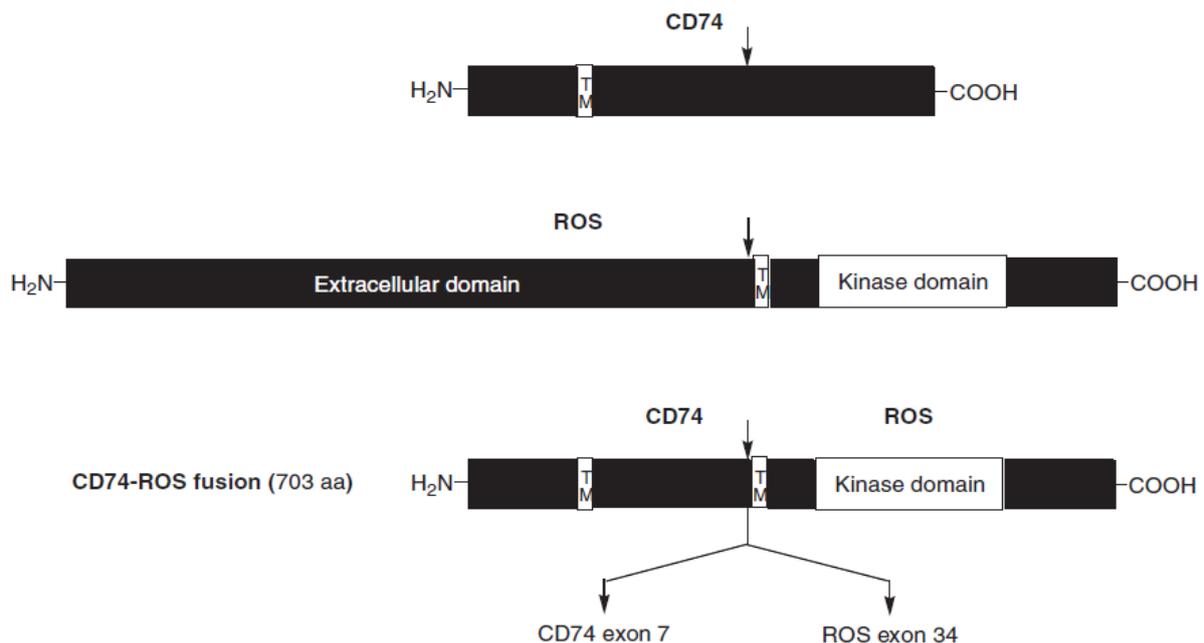
Quelle: (8, 9)

Crizotinib ist der erste in Deutschland zugelassene spezifische Tyrosinkinase-Inhibitor, welcher gezielt ALK und ROS1 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 ROS1 (ebenso wie ALK) eine Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK), deren Rezeptor zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört (7, 10-16). Der exakte Mechanismus, mittels dessen ROS1-Rearrangements zu einer fehlregulierten Kinase-Aktivität führen, ist noch unklar (16). Es wird jedoch angenommen, dass ROS1-Rearrangements Signalübertragungsprogramme begünstigen, die zu einer Hochregulation von SHP-1 und SHP-2 und zu einer Aktivierung von PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT und MAPK/ERK-Signalwegen führen. Zusammengenommen unterstützen diese nachgeschalteten Signale das Zellüberleben und die Zellproliferation (16). Je nach chromosomaler Lage des Gens des ROS1-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).

Im Zusammenhang mit NSCLC wurden ROS1-aktivierte RTK erstmalig 2007 beschrieben (13). Inzwischen sind mindestens neun unterschiedliche Fusionspartner der ROS1 identifiziert worden (16). Der häufigste bekannte ROS1-Fusionspartner bei NSCLC ist CD74 (16). Die Fusion von CD74 mit ROS1 ist schematisch in Abbildung 2-2 dargestellt (nach (17)).

Abbildung 2-2: CD74-ROS Translokation



Quelle: Abbildung 2 aus (17).

Die Aminosäuren der Kinase-Domänen von ALK und ROS1 innerhalb der ATP-Bindungsstellen sind zu 77 % identisch (14, 18). Konsistent mit dieser weitgehenden Homologie besitzt Crizotinib gegenüber ROS1 (im Vergleich zu cMET und ALK) die dritthöchste Affinität und Potenz zur Inhibition dieser Tyrosinkinase (8, 9, 14). Von daher ist

bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC eine vergleichbare klinische Effektivität von Crizotinib zu erwarten wie bei ALK-positivem NSCLC.

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 (19, 20). Ebenso konnte die aktuelle Interimsanalyse der Phase III-Studie PROFILE 1014 bei nicht-vorbehandelten Patienten eine Überlegenheit von Crizotinib gegen eine platinbasierte Pemetrexed-Chemotherapie belegen (21). Crizotinib wurde in beiden Situationen, d.h. sowohl bei vorbehandelten als auch bei nicht vorbehandelten Patienten auf Basis dieser Überlegenheit ein beträchtlicher Zusatznutzen zuerkannt (22, 23). 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.

Bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC liegen Daten aus nicht-vergleichenden Studien vor, die ein deutlich verbessertes Therapieansprechen und progressionsfreies Überleben von Crizotinib im (historischen) Vergleich zu Standardchemotherapien zeigen. Es handelt sich dabei um die Pfizer-Studie PROFILE 1001 (24) sowie um sieben weitere nicht vergleichende Studien. Die Details der verfügbaren Evidenz sind in Modul 4 dieses Nutzendossiers dargestellt.

Resistenzen, wie sie bei anderen Chemotherapien und zielgerichteten Therapien üblicherweise beobachtet werden, sind auch unter Crizotinib aufgetreten (25). Die Mechanismen entsprechen den auch für andere Kinaseinhibitoren (z.B. EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (26)) bekannten (genetisch bedingte Änderungen der Zielstruktur oder Aktivierung paralleler oder nachfolgender Signaltransduktionswege (27)).

*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 (28). Diese Leitlinie befindet sich aktuell in Überarbeitung. Die Version aus dem Jahr 2010 erwähnt ALK- oder ROS1-positive Tumoren noch nicht, da dies wegen damals noch nicht verfügbarer gezielter Therapieoptionen irrelevant war.

In der Leitlinie der ESMO (29) wird Crizotinib als Erstlinientherapie für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit ALK-positivem NSCLC empfohlen. In den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wird Crizotinib bereits in der Erstlinientherapie für Patienten mit ROS1-positivem NSCLC empfohlen (30, 31). Darüber hinaus gibt es die aktuelle Version der DGHO-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des NSCLC (32). Darin wird Crizotinib sowohl in der Erstliniensituation als auch für Folgetherapien zur Behandlung von Patienten sowohl mit ALK- als auch mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC empfohlen (32).

Insgesamt stehen im Indikationsgebiet - in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten, der Histologie des Tumors, vorhandenen onkogenen Treibermutationen und der Therapielinie - die zielgerichteten Arzneimittel Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib (bei EGFR-Mutationen), Necitumumab (EGFR Antikörper, bei EGFR-exprimierenden Plattenepithelkarzinomen, Bevacizumab, Nintedanib und Ramucirumab (inhibieren VEGF aktivierte Stoffwechselwege), Nivolumab (inhibiert die Interaktion von PD1 mit PDL1 auf Immunzellen und Antigen präsentierenden Zellen) sowie Crizotinib (bei ALK- und ROS1-positiven Tumoren) und Ceritinib (für die Behandlung von ALK-positiven Tumoren nach vorhergegangener Crizotinib-Therapie) zur Verfügung. Als unspezifische (Chemo-)Therapien stehen Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, oder Vinorelbin zur Verfügung. Für platinbasierte Kombinationstherapien liegen bis heute die meisten Erfahrungen vor und sie sind Standard in der Behandlung des NSCLC. Bis auf die erst sehr kürzlich erfolgten Zulassungen von Osimertinib, Necitumumab und Ramucirumab werden die zuvor genannten Wirkstoffe auch in den Empfehlungen der aktuellen DGHO-Leitlinie aufgeführt (32).

Für die Behandlung nicht-vorbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Anwendungsgebiet A) stehen nach Zulassungsstatus die folgenden Wirkstoffe zur Verfügung: Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin oder Bevacizumab - jeweils in Kombination mit einem der Platinkomponenten Cisplatin oder Carboplatin (letzteres ohne spezifische Zulassung, aber mit Verordnungsfähigkeit im Indikationsgebiet unter bestimmten Voraussetzungen (33)). Weiterhin stehen in der Erstliniensituation bei Patienten mit EGFR-positiven Tumoren Afatinib, Gefitinib, Erlotinib und Osimertinib (letzteres spezifisch bei T790M-Mutation der EGFR) und darüber hinaus bei plattenepithelialer Histologie mit EGFR-exprimierenden Tumorzellen Necitumumab (in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) zur Verfügung. Bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK- oder ROS1-positivem NSCLC ist allein Crizotinib (34) zugelassen und auch bereits empfohlen (30-32).

Für die Behandlung bereits vorbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Anwendungsgebiet B) kommen Nivolumab, Docetaxel oder Erlotinib in Betracht. Bei Nicht-Plattenepithel-Karzinomen stehen Pemetrexed und bei Adenokarzinomen Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zur Verfügung. Bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-positivem NSCLC kann Afatinib eingesetzt werden (wenn die Patienten TKI-naiv sind). Afatinib kann in der Situation für vorbehandelte Patienten auch bei plattenepithelialer

Histologie unabhängig vom EGFR-Status eingesetzt werden) sowie Osimertinib bei Patienten mit speziell der T790M-Mutation des EGFR. Bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK- oder ROS1-positivem NSCLC ist Crizotinib der einzige zugelassene und empfohlene Wirkstoff (32). Ceritinib kann nur bei mit Crizotinib vorbehandelten Patienten nach Tumorfortschreiten bei ALK-positiven Tumoren eingesetzt werden, jedoch nicht bei ROS1-positiven Tumoren in dieser speziellen Therapiesituation.

Mit Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, und Osimertinib stehen Therapieoptionen für Patienten mit onkogenen Treiber Mutationen des EGFR zur Verfügung, ohne dass Patienten mit ROS1-positivem NSCLC hiervon profitieren könnten, da für die genannten Wirkstoffe keine Wirksamkeit bei Genarrangements von ROS1 besteht (12, 16, 35). ALK-positive Tumore sind in der Regel EGFR-negativ und inhibieren die ALK nicht (16). Diese Situation liegt in Analogie ebenfalls bei ROS1 vor (16, 35).

Afatinib besitzt seit März 2016 eine Zulassungserweiterung auch bei fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie bei Fortschreiten des Tumors nach Platinbasierter Chemotherapie. Wegen dieser Indikation beim Plattenepithelkarzinom, das bei ROS1-positiven Tumoren äußerst selten vorliegt (3, 16, 35), ist der Einsatz von Afatinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC nicht von Relevanz.

Necitumumab wird bei EGFR exprimierenden Plattenepithelkarzinomen der Lunge in der Erstlinientherapie eingesetzt. Da keine Informationen zur Wirksamkeit dieser Substanzen bei Patienten mit ROS1-positiven NSCLC vorliegen und das Merkmal ROS1-Genarrangement bei Patienten mit Plattenepithelhistologie äußerst selten vorkommt, ist auch der Einsatz von Necitumumab bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC nicht von Relevanz (3, 16, 35). Auch für Nintedanib, Nivolumab und Ramucirumab liegen keine Informationen zur Wirksamkeit dieser Substanzen bei Patienten mit ROS1-positiven NSCLC vor. Der therapeutische Stellenwert dieser Substanzen kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

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 (36). Ceritinib wird ausdrücklich von den Empfehlungen zur gezielten Therapie bei Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC in der aktuellen DGHO-Leitlinie ausgenommen (32), da über die Effektivität von Ceritinib bei ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC bisher keine systematischen Erkenntnisse vorliegen (25); eine Zulassung für ROS1-Translokationen besteht nicht.

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

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC ist Crizotinib bisher der einzige zugelassene Wirkstoff mit spezifischer Wirksamkeit. Für Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – sowohl für nicht-vorbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten – ist Crizotinib bisher das einzige zugelassene zielgerichtete Medikament.

Die Wirkmechanismen aller bislang verfügbaren weiteren Therapieoptionen im Indikationsgebiet (außer Crizotinib) 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 hemmt, da die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) inhibiert wird. 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 Tumorstadium gehemmt wird (37).

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 alkylierender 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 (38).

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 (39).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 (40).

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 (33). 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.

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 (41, 42).

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 (43).

### 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 antigenspezifischen T-Zellaktivität, der an der Kontrolle von 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 antigenspezifischen T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert 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 (44). Informationen über eine Wirkung von Nivolumab auf Patienten mit ROS1-positivem NSCLC liegen nicht vor. Im April 2016 erhielt Nivolumab die Zulassungserweiterung für Patienten mit NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie (44).

### Paclitaxel

Paclitaxel ist ein antimitotischer 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 (45).

### 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-Gemcitabin. Ein prädiktiver Marker außer der Tumorhistologie 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).

Ramucirumab erhielt als Kombinationstherapie mit Docetaxel im Januar 2016 von der Europäischen Kommission die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie (49). Informationen über eine Wirkung von Ramucirumab auf Patienten mit ROS1-positivem NSCLC liegen nicht vor.

### 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 (50).

## 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) (51).

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 (16). Diese Situation liegt in Analogie ebenfalls bei ROS1 vor (16, 35).

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 (52).

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 (53). Systematische Aussagen zur Hemmung von onkogenen ROS1-Translokationen durch Ceritinib liegen nicht vor (25).

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 antiapoptotischen und proliferativen Signalwegen führen. Die potente Wirkung von Erlotinib bei der Inhibierung der EGFR-vermittelten Signalkaskaden in diesen EGFR-Mutationen-positiven Tumoren basiert auf der hoch affinen reversiblen Bindung von Erlotinib an der ATP-Bindungsstelle der mutierten Kinasedomäne des EGFR. Durch die Inhibierung der Signalkaskaden wird die Zellproliferation gehemmt und der Zelltod wird über den intrinsischen Apoptoseweg eingeleitet (42, 54, 55).

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 (12, 56). Diese Situation liegt in Analogie ebenfalls bei ROS1 vor (16, 35).

### 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 (57).

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 (16). Diese Situation liegt in Analogie ebenfalls bei ROS1 vor (16, 35).

### Necitumumab

Necitumumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen EGF-Rezeptor 1 bindet, der von manchen Tumoren überexprimiert wird. 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. (58)

Necitumumab wurde im Dezember 2015 in der EU zugelassen. Necitumumab wird in Kombination mit einer Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie zur Behandlung von erwachsenen Chemotherapie-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

metastasiertem, EGFR-exprimierendem, plattenepitheliale NSCLC eingesetzt (59). Informationen über eine Wirkung von Necitumumab auf Patienten mit ROS1-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  $\alpha$  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 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 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 (60).

Nintedanib wurde in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierenden und vorbehandelten NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie im November 2014 in der EU zugelassen (61).

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 ROS1-positiven NSCLC liegen nicht vor.

Osimertinib

Osimertinib ist ebenfalls ein TKI. Es handelt sich um einen irreversiblen Inhibitor der EGFR mit aktivierenden Mutationen (EGFR<sub>m</sub>) und 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 Mutationen und der T790M-Resistenzmutation (62).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Osimertinib wurde von der EU im Februar 2016 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC zugelassen (63). Informationen über eine Wirkung von Osimertinib auf Patienten mit ROS1-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 <sup>a</sup>
XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms ( <i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC).	nein	25.08.2016	A (nicht-vorbehandelte Patienten)
XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms ( <i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC).	nein	25.08.2016	B (vorbehandelte Patienten)
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<sup>®</sup>) zugrunde gelegt (34).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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
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 (34).

### 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 der pharmazeutischen Unternehmen und weiteren Publikationen zu diesen Themen sowie Fachbüchern und Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel. Teilweise wurde vertiefend

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

in den Literaturlisten insbesondere der Leitlinien und aktueller Veröffentlichungen im Indikationsgebiet nach Informationen gesucht, sowie die relevanten Fachkongresse der Jahre 2011 bis 2016 verfolgt.

Für die Beschreibung von Therapieoptionen und Therapiestandards wurden die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien herangezogen (28-30, 32).

## 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, Li, Q, Lee, JH. An Orally Available Small-Molecule Inhibitor of c-Met, PF-2341066, Exhibits Cytoreductive Antitumor Efficacy through Antiproliferative and Antiangiogenic Mechanisms. *Cancer Res.* 2007;67:4408-17.
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. 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.
13. Rikova, K, Guo, A, Zeng, Q, Possemato, A, Yu, J, Haack, H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell.* 2007;131(6):1190-203.
14. Shaw, AT. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. 2012 ASCO Annual Meeting 2012.
15. Acquaviva, J, Wong, R, Charest, A. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase ROS in development and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1795(1):37-52.
16. Gainor, JF, Shaw, AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist.* 2013;18(7):865-75.

17. El-Deeb, IM, Yoo, KH, Lee, SH. ROS receptor tyrosine kinase: a new potential target for anticancer drugs. *Med Res Rev.* 2011;31(5):794-818.
18. Huber, KV, Salah, E, Radic, B, Gridling, M, Elkins, JM, Stukalov, A, et al. Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy. *Nature.* 2014;508(7495):222-7.
19. 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.
20. 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.
21. Solomon, BJ, Mok, T. First-line crizotinib in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.
22. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Crizotinib. 2013.
23. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). 2016.
24. Shaw, AT, Ou, SH, Bang, YJ, Camidge, DR, Solomon, BJ, Salgia, R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1963-71.
25. Davare, MA, Vellore, NA, Wagner, JP, Eide, CA, Goodman, JR, Drilon, A, et al. Structural insight into selectivity and resistance profiles of ROS1 tyrosine kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(39):E5381-90.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Ettinger, DS, Wood, DE, Akerley, W, Bazhenova, LA, Borghaei, H, Camidge, DR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2015. 2015.
31. Masters, GA, Temin, S, Azzoli, CG, Giaccone, G, Baker, S, Jr., Brahmer, JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3488-515.
32. 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.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. G-BA. Beschluss des G-BA 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. 2016.
34. Pfizer. Fachinformation: XALKORI 200/250mg Hartkapseln. Stand: August 2016.
35. Califano, R, Abidin, A, Tariq, NU, Economopoulou, P, Metro, G, Mountzios, G. Beyond EGFR and ALK inhibition: unravelling and exploiting novel genetic alterations in advanced non small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(5):401-11.
36. European Medicines Agency. ZYKADIA - EPAR, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: September 2015.
37. Roche. Fachinformation Avastin. Stand: März 2015.
38. TEVA. Fachinformation Cisplatin. Stand: März 2015.
39. Hospira. Fachinformation Carboplatin. Stand: März 2014.
40. medac. Fachinformation Carbomedac. Stand: Februar 2015.
41. 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.
42. 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.
43. Hospira. Fachinformation Gemcitabin. Stand: Juni 2014.
44. European Medicines Agency. OPDIVO - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: Mai 2016.
45. Hospira. Fachinformation Paclitaxel. Stand: Dezember 2014.
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. European Medicines Agency. CYRAMZA - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: März 2016.
50. Hospira. Fachinformation Vinorelbin. Stand: Juni 2014.
51. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation: GIOTRIF® 40 mg Filmtabletten. Stand: März 2016.
52. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation: Zykadia® 150 mg Hartkapseln. Stand: August 2015.
53. 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.
54. Roche Pharma AG. Fachinformation TARCEVA. Stand: Dezember 2013.
55. 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.
56. 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.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

57. AstraZeneca GmbH. Fachinformation: IRESSA® 250 mg Filmtabletten. Stand: September 2014.
58. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation: PORTRAZZA® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2016.
59. European Medicines Agency. PORTRAZZA - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: März 2016.
60. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation: Vargatef ® Weichkapseln. Stand: Januar 2016.
61. European Medicines Agency. VARGATEF - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: März 2016.
62. AstraZeneca GmbH. Fachinformation: TAGRISSO ® 40mg/80mg Filmtabletten. Stand: Februar 2016.
63. European Medicines Agency. TAGRISSO - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: Februar 2016.