

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceritinib (Zykadia[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 18.07.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC: Information gemäß der aktuell gültigen Fachinformation	9
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der für die Nutzenbewertung relevanten Chemotherapeutika.....	13
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

Keine Eintragungen.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
c-MET	Mesenchymal-epithelial transition factor
dCTP	Desoxycytidin-Triphosphat
dFdCDP	2',2'-Difluorodesoxycytidin-Diphosphat
dFdCTP	2',2'-Difluorodesoxycytidin-Triphosphat
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GARFT	Glycinamid-Ribonucleotidformyltransferase
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration
IHC	Immunhistochemie
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic Acid
SPARC	Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TS	Thymidylatsynthase
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VerfO	Verfahrensordnung

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

In einem Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 9. Februar 2017 sowie in der dazugehörigen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 20. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt festgelegt (Beratungsanforderung 2016-B-183):

- Crizotinib
oder
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel
oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Nach der Einreichung des Dossiers am 20. Juni 2017 zur formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO hat der G-BA Novartis in einem Schreiben vom 21. Juni 2017 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse informiert. Als neue zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib bestimmt.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die am 20. März 2017 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, beinhaltet jedoch auch die Prüfung eines indirekten Vergleichs mit der neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib und ist daher auch zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib geeignet.

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:	Ceritinib
Handelsname:	Zykadia®
ATC-Code:	L01XE28

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11095759	EU/1/15/999/001	150 mg	150 (3 x 50) Hartkapseln
11095765 (Klinikpackung)*	EU/1/15/999/002	150 mg	40 Hartkapseln
* außer Handel			

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.

Ceritinib (Zykadia®) ist ein oraler, selektiver Inhibitor der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK). Seit Mai 2015 ist Ceritinib zur Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) zugelassen. Im Juni 2017 erfolgte außerdem die Erweiterung der Zulassungsindikation auf die Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (1). Bei dem ALK-Protein handelt es sich um eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört und im normalen, adulten Lungengewebe nicht exprimiert wird (2-4). Bei circa 2-7% der NSCLC-Patienten finden sich Genumlagerungen, die das ALK-Gen involvie-

ren und zur Expression onkogener Fusionsproteine führen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1) (5;6). Als Folge dessen kommt es zur konstitutiven Aktivierung der Kinasefunktion des Proteins, was wiederum in der Dysregulation der nachgeschalteten onkogenen Signalwege und schließlich in der unkontrollierten Expansion der Tumorzellen resultiert (4;6). Durch die selektive Inhibition von ALK wirkt Ceritinib gezielt der Überaktivierung der ALK-abhängigen Signaltransduktion entgegen und hemmt so spezifisch Wachstum und Proliferation von Tumorzellen mit onkogenen ALK-Mutationen (1;4).

Wie das bereits seit 2012 zugelassene Crizotinib ist Ceritinib ein ATP-kompetitiver Inhibitor der ALK-Proteinkinase (7), allerdings erlaubt die chemische Struktur des Moleküls eine verbesserte Interaktion mit dem ALK-Protein, wodurch auch eine potenzielle Störung der Interaktion durch das Auftreten Resistenz-vermittelnder Mutationen reduziert wird (8;9). Tatsächlich wirkt Ceritinib in enzymatischen Assays 20-fach stärker auf ALK als Crizotinib (9). Darüber hinaus ist Ceritinib auch gegenüber den Crizotinib-resistenten ALK-Mutanten L1196M, G1269A, S1206Y und I1171T aktiv (9). Dementsprechend zeigte Ceritinib in präklinischen Untersuchungen eine ausgeprägte Wirksamkeit sowohl auf Crizotinib-sensitive als auch auf Crizotinib-resistente Tumore (9;10). Aufgrund der optimierten Wirksamkeit des Medikaments wird Ceritinib als ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor der „zweiten Generation“ bezeichnet.

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.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC. Neben Ceritinib sind für dieses Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den folgenden Wirkstoffen zugelassen (Tabelle 2-3): Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin (11-22). Gemäß der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist außerdem Carboplatin zur palliativen Behandlung des NSCLC verordnungsfähig (23). Da Lungenkarzinome mit ALK-Mutation in der Regel einen negativen EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)- und BRAF-V600-Mutationsstatus sowie eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen (24-31), kommt eine Therapie mit Wirkstoffen, die auf einer Inhibition des EGF-Rezeptors oder der BRAF-Proteinkinase beruhen bzw. die explizit für die Behandlung von Tumoren mit plattenepithelialer Histologie angezeigt sind wie Afatinib, Dabrafenib, Erlotinib, Gefitinib, Necitumumab, Osimertinib oder Trametinib

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(32-38), für Patienten im Indikationsgebiet von Ceritinib nicht in Betracht. Auch Alectinib, Nintedanib, Nivolumab und Ramucirumab sind für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant, da sie ausschließlich für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zugelassen sind, die bereits eine vorangegangene Therapie erhalten haben (39-42). Pembrolizumab besitzt neben der Zulassung für NSCLC-Patienten nach vorheriger Chemotherapie zwar auch eine Zulassung für die Erstlinientherapie des metastasierenden NSCLC, diese ist jedoch auf Patienten ohne ALK-positive Tumormutationen beschränkt, weshalb auch Pembrolizumab nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist (43).

Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC: Information gemäß der aktuell gültigen Fachinformation

Wirkstoff	Zugelassenes Anwendungsgebiet*
Chemotherapeutika	
Carboplatin [†]	Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
Docetaxel	Taxotere ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. Taxotere ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80%).
Gemcitabin	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Nab-Paclitaxel	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel	Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed	Alimta ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Alimta in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.</p> <p>Alimta in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.</p>
Vindesin	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).
Vinorelbin	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Proteinkinase-Inhibitoren	
Afatinib	<p>Giotrif als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; - lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.
Alectinib	Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.
Crizotinib	<p>Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).</p> <p>Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).</p> <p>Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).</p>
Dabrafenib	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Erlotinib	<p>Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.</p> <p>Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gefitinib	Iressa ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.
Nintedanib	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.
Osimertinib[‡]	Tagrisso ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).
Trametinib	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAFV600-Mutation.
Antikörper	
Bevacizumab	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Necitumumab	Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.
Nivolumab	Opdivo ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
Pembrolizumab	Keytruda ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Keytruda ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.
Ramucirumab	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.
<p>* Nur die für die Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiete sind aufgeführt.</p> <p>[†] Carboplatin besitzt in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC. Aufgrund der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist es jedoch zur palliativen Behandlung des NSCLC im Sinne eines „Off-Label-Use“ verordnungsfähig (23). Aus diesem Grund – und wegen seines hohen Stellenwertes im deutschen Versorgungsalltag – wird es hier dennoch aufgeführt.</p> <p>[‡] Osimertinib wird seit November 2016 nicht mehr in Deutschland vertrieben.</p> <p>Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor; IHC, Immunhistochemie; NSCLC, Non-small cell lung cancer; PD-L1, Programmed Death-Ligand 1; TK, Tyrosinkinase; TKI, Tyrosinkinase-Inhibitor; TPS, Tumor Proportion Score</p>	

Gegenüberstellung der Wirkmechanismen der zugelassenen Wirkstoffe

Crizotinib

Ähnlich wie Ceritinib ist auch **Crizotinib** ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der die Aktivität der ALK-Proteinkinase hemmt und so das Wachstum ALK-positiver Tumoren blockiert (4). Im Gegensatz zu Crizotinib zeichnet sich Ceritinib jedoch durch eine höhere Bindungsaffinität und eine verbesserte Selektivität aus (8). In enzymatischen Assays blockiert Ceritinib die Aktivität der ALK-Tyrosinkinase mit einem IC_{50} -Wert von 0,15 nM und erwies sich damit als 20-fach potenter als Crizotinib (IC_{50} -Wert von Crizotinib: 3 nM) (9). Im Gegensatz zu Crizotinib inhibiert Ceritinib außerdem nicht die Kinaseaktivität von c-MET (8;10).

Unter Ceritinib können außerdem auch bei Patienten mit Resistenz gegenüber Crizotinib hohe Remissionsraten erzielt werden (9;44;45). Eine solche Resistenz manifestiert sich meist innerhalb der ersten 12 Monate nach Behandlungsbeginn, wobei Punktmutationen in der Kinasedomäne des Proteins bzw. eine Amplifikation des ALK-Genlokus häufige Ursachen darstellen (46;47). Durch die Mutationen wird die Interaktion mit Crizotinib beeinträchtigt, so dass eine adäquate Hemmung der Kinase durch Crizotinib unmöglich wird oder nur durch wesentlich höhere Medikamentenspiegel erreicht werden kann (46;47). Aufgrund seiner unterschiedlichen chemischen Struktur sowie der höheren Affinität für ALK ist Ceritinib dazu in der Lage, die Mehrzahl der Mutationen zu überwinden, die eine Resistenz gegenüber der Behandlung mit Crizotinib verursachen (9).

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass sich eine Tumorprogression unter Crizotinib – vermutlich bedingt durch die limitierte Liquorpenetration des Moleküls (48;49) – bevorzugt im Gehirn manifestiert (50-53). Dagegen ist Ceritinib dazu in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und so therapeutisch relevante Konzentrationen im Liquor zu erreichen (54). Dementsprechend profitieren Patienten mit Hirnmetastasen von der Ceritinib-Therapie mit hohen intrakraniellen Ansprechraten (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Chemotherapeutika

Als weitere Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC kommen verschiedene **Chemotherapeutika** in Betracht, die alleine oder in Kombination eingesetzt werden können. Dabei werden Medikamente folgender Klassen unterschieden: Platin-haltige Verbindungen (Cisplatin, Carboplatin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel), Vincaalkaloide (Vinorelbin, Vindesin), Antimetabolite (Gemcitabin, Pemetrexed), Alkylantien (Ifosfamid), Podophyllotoxine-Derivate (Etoposid) sowie zytotoxische Antibiotika (Mitomycin). Die genauen Wirkmechanismen der eingesetzten Substanzen differieren dabei (siehe Tabelle 2-4), allen ist jedoch gemeinsam, dass sie über unspezifische Mechanismen in Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge eingreifen und so die Proliferation von Zellen hemmen bzw. deren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Apoptose induzieren. Aufgrund ihrer bevorzugten Wirkung auf proliferierende Zellen greifen Zytostatika allerdings nicht nur Tumorzellen sondern auch verschiedene regenerative Gewebe an, was zu den vielfältigen Nebenwirkungen einer Chemotherapie führt (55;56).

Angiogenese-Hemmer

Mit **Bevacizumab** steht außerdem ein Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC zur Verfügung, dessen Wirkmechanismus auf der Hemmung der Tumorangiogenese beruht. Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an den vaskulären endothelialen Wachstumsfactor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) bindet und so dessen Interaktion mit seinen Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 auf der Oberfläche von Endothelzellen verhindert (11). Durch die gezielte Blockade dieser Interaktion wird die Aktivierung der intrazellulären Signaltransduktion gehemmt und so Bildung und Erhalt des Tumorgefäßsystems beeinträchtigt, was schließlich in der Hemmung des Tumorwachstums resultiert (11).

Zusammenfassung

Mit Ausnahme von Crizotinib unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Ceritinib somit von dem aller anderen für die Indikation zugelassenen Medikamente. Während Ceritinib direkt, zielgerichtet und selektiv auf Tumorzellen wirkt, die das ALK-Onkoprotein exprimieren, greifen diese entweder unspezifisch alle proliferierenden Zellen an (Chemotherapeutika) oder vermitteln ihre Wirkung indirekt über die Hemmung der Tumorangiogenese (Angiogenese-Hemmer). Wie Ceritinib hemmt zwar auch Crizotinib die ALK-Proteinkinase, Ceritinib zeichnet sich aber aufgrund der optimierten Interaktion mit dem Protein durch eine höhere Bindungsaffinität sowie eine verbesserte Selektivität aus. Da die Bindungseigenschaften von Ceritinib aufgrund der stärkeren Bindung an das ALK-Protein weniger anfällig gegenüber Resistenz-vermittelnden Mutationen sind, kann Ceritinib auch nach Versagen einer vorangegangenen Crizotinib-Behandlung eingesetzt werden. Im Gegensatz zu Crizotinib und den meisten Chemotherapeutika erreicht Ceritinib außerdem klinisch relevante Konzentrationen im Liquor. Dementsprechend kann unter der Therapie mit Ceritinib ein gutes Ansprechen von Hirnläsionen erzielt werden, die insbesondere nach Progression unter Crizotinib bei vielen Patienten diagnostiziert werden (52).

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der für die Nutzenbewertung relevanten Chemotherapeutika

Wirkstoff	Wirkmechanismus
Carboplatin *	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 (57).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Cisplatin	Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die ein Schwermetall enthält [cis-Diammin-dichloridoplatin(II)]. Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge. Die Protein- und RNA-Synthese werden in geringerem Umfang gehemmt. Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, könnten 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 (12).
Docetaxel	Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente. <i>In-vitro</i> -Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist (14).
Etoposid	Etoposid wirkt antineoplastisch und zytozid. Es entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase. Seine Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen durch Interaktion mit dem DNA-Reparaturenzym Topoisomerase II und/oder intrazellulärer Bildung freier Radikale; die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst (15).
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-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 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 (16).
Ifosfamid	Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNA. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNA. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht Zellzyklusphasen-spezifisch (17).
Mitomycin	Mitomycin ist ein aus <i>Streptomyces caespitosus</i> isoliertes Antibiotikum mit anti-neoplastischer Wirkung. Der Wirkungsmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNA (weniger RNA) mit entsprechender Hemmung der DNA-Synthese. Der Grad der DNA-Schädigung korreliert mit dem klinischen Effekt und ist in resistenten Zellen geringer als in sensiblen. Wie bei anderen Alkylanzien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase (G0) des Zellzyklus befinden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNA-Brüchen führen (18).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nab-Paclitaxel	Nab-Paclitaxel enthält Paclitaxel, das an ca. 130 nm große Humanserumalbumin-Nanopartikel gebunden ist, so dass Paclitaxel in einem nicht-kristallinen, amorphen Zustand vorliegt. Nach intravenöser Verabreichung dissoziieren die Nanopartikel rasch zu löslichen, ca. 10 nm großen, an Albumin gebundenen Paclitaxel-Komplexen. Es ist bekannt, dass Albumin die kaveoläre Transzytose von Plasmakomponenten in die Endothelzellen vermittelt, und im Rahmen von in-vitro-Studien wurde nachgewiesen, dass die Gegenwart von Albumin in Nab-Paclitaxel den Transport von Paclitaxel durch die Endothelzellen fördert. Es wird angenommen, dass dieser verbesserte transendotheliale kaveoläre Transport durch den gp-60-Albuminrezeptor vermittelt wird und aufgrund des albuminbindenden Proteins Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine (SPARC) eine verstärkte Paclitaxel-Akkumulation im Bereich des Tumors auftritt (19).
Paclitaxel	Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose (20).
Pemetrexed	Pemetrexed ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. <i>In-vitro</i> -Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamid-Ribonucleotidformyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der <i>de novo</i> Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden sind. Pemetrexed wird sowohl von dem reduzierten Folat-Carrier als auch membranständigen folatbindenden Proteintransportsystemen in die Zellen transportiert. Sobald es sich in der Zelle befindet, wird Pemetrexed schnell und wirksam durch das Enzym Folylpolylglutamatsynthase in Polyglutamatformen überführt. Die Polyglutamatformen werden in den Zellen zurückgehalten und sind noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der in Tumorzellen stattfindet und, in geringerem Maße, in normalen Zellen. Metaboliten der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt (21).
Vindesin	Vindesin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vincaalkaloide. Vindesin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt (58).
Vinorelbin	Vinorelbin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vincaalkaloide. Vinorelbin hemmt die Tubulinpolymerisation und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli, die axonalen Mikrotubuli werden nur bei hohen Konzentrationen beeinflusst. Die Induktion der Tubulinspiralisierung ist geringer als die unter Vincristin. Vinorelbin blockiert die Mitose in der G2-M-Phase und löst den Zelltod in der Interphase oder bei der nachfolgenden Mitose aus (22).
<p>* Carboplatin besitzt in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC. Aufgrund der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist es jedoch zur palliativen Behandlung des NSCLC im Sinne eines „Off-Label-Use“ verordnungsfähig (23). Aus diesem Grund – und wegen seines hohen Stellenwertes im deutschen Versorgungsalltag – wird es hier dennoch aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: dCTP, Desoxycytidin-Triphosphat; dFdCDP, 2',2'-Difluorodesoxycytidin-Diphosphat; dFdCTP, 2',2'-Difluorodesoxycytidin-Triphosphat; DHFR, Dihydrofolatreduktase; DNA, Deoxyribonucleic Acid; GARFT, Glycinamid-Ribonucleotidformyltransferase; NSCLC, Non-small cell lung cancer; RNA, Ribonucleic Acid; SPARC; Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine; TS, Thymidylatsynthase</p>	

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: 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
Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).	nein	23.06.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-5 wurden der Fachinformation zu Ceritinib entnommen (1).

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 2-6 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	06.05.2015
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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.

Die Angaben in Tabelle 2-6 wurden der Fachinformation zu Ceritinib entnommen (1).

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.

Die verwendete Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „Pubmed“ und einer Freihandsuche im Internet identifiziert. Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus von Ceritinib wurden der Fachinformation entnommen.

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) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: Juni 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (2) Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263:1281-4.
- (3) 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;14:2175-88.
- (4) Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*. 2013;31:1105-11.
- (5) Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:828-60.
- (6) 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;448:561-6.
- (7) Rothschild SI. Ceritinib-a second-generation ALK inhibitor overcoming resistance in ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3(6):379-81.
- (8) Massarelli E, Papadimitrakopoulou V. Ceritinib for the treatment of late-stage (metastatic) non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(4):670-4.
- (9) Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4:662-73.
- (10) Marsilje TH, Pei W, Chen B, Lu W, Uno T, Jin Y, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *J Med Chem*. 2013;56:5675-90.
- (11) Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin. Stand: Januar 2017.
- (12) HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Cisplatin-HAEMATO. Stand: Juni 2012.
- (13) Pfizer Limited. Fachinformation Xalkori. Stand: November 2016.
- (14) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Taxotere 20-160 mg. Stand: Mai 2016.
- (15) Ribosepharm. Fachinformation Riboposid. Stand: Februar 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (16) Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi. Stand: März 2015.
- (17) Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan. Stand: Januar 2015.
- (18) Medac. Fachinformation Mitomycin medac. Stand: Mai 2016.
- (19) Celgene. Fachinformation Abraxane. Stand: November 2016.
- (20) Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira. Stand: November 2016.
- (21) Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta. Stand: Januar 2017.
- (22) Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarelbin. Stand: Oktober 2013.
- (23) Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf>. 2016 Jun 8.
- (24) Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27:4247-53.
- (25) Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009;115:1723-33.
- (26) Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Lee HJ, Lee CT, et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol.* 2011;6(3):466-72.
- (27) Wang Y, Wang S, Xu S, Qu J, Liu B. Clinicopathologic features of patients with non-small cell lung cancer harboring the EML4-ALK fusion gene: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(10):e110617.
- (28) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-061. 2014 Sep 26.
- (29) Litvak AM, Paik PK, Woo KM, Sima CS, Hellmann MD, Arcila ME, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2014;9(11):1669-74.
- (30) Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2046-51.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (31) Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, Mizukami T, Suzuki M, Yoshida A, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol.* 2014;25(1):138-42.
- (32) Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Giotrif. Stand: Februar 2017.
- (33) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand: März 2017.
- (34) Roche Pharma AG. Fachinformation Tarceva. Stand: November 2016.
- (35) AstraZeneca GmbH. Fachinformation Iressa. Stand: März 2017.
- (36) Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Portrazza. Stand: November 2016.
- (37) AstraZeneca GmbH. Fachinformation Tagrisso. Stand: April 2017.
- (38) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand: März 2017.
- (39) Roche Pharma AG. Fachinformation Alecensa. Stand: April 2017.
- (40) Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Vargatef. Stand: Februar 2017.
- (41) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Opdivo. Stand: April 2017.
- (42) Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza. Stand: Januar 2016.
- (43) Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Keytruda. Stand: Mai 2017.
- (44) 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.
- (45) Mok T, Spigel D, Felip E, deMarinis F, Ahn M-J, Groen HJM, et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8059).
- (46) 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;4:120ra17.
- (47) Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1472-82.
- (48) Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol.* 2011;29:e443-5.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (49) Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R, et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):e26-7.
- (50) Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014;12(7):429-39.
- (51) Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e510-21.
- (52) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1011-9.
- (53) Gainor JF, Ou SH, Logan J, Borges LF, Shaw AT. The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(12):1570-3.
- (54) European Medicines Agency. Assessment Report Zykadia. Procedure No.: EMA/170114/2015. 2015 Feb 26.
- (55) American Cancer Society. Chemotherapy drugs: how they work. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002995-pdf.pdf>. Zugriff am 21.04.2016.
- (56) Payne S, Miles D. Mechanisms of anticancer drugs. Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery 7Ed: CRC Press; 2008. p. 34-46.
- (57) Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Hospira. Stand: November 2015.
- (58) Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca alkaloids. *Int J Prev Med.* 2013;4(11):1231-5.