

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brigatinib (Alunbrig[®])

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.01.2019

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 13 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 13 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 14 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 15 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 15 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Gegenüberstellung der ALK-Inhibitoren Brigatinib, Ceritinib und Alectinib..... | 10 |
| Tabelle 2-4: Präklinische TKI-Aktivität gegen ALK-Resistenzmutationen | 11 |
| Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 14 |
| Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 14 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: EML4-ALK-Translokation und Aktivierung von Signaltransduktionswegen..... | 8 |
| Abbildung 2-2: Inhibition der Anaplastischen-Lymphomkinase durch Brigatinib | 9 |
| Abbildung 2-3: Brigatinib – Strukturformel und Wechselwirkung mit ALK..... | 12 |
| Abbildung 2-4: ALK-Inhibition durch Brigatinib, Ceritinib und Alectinib..... | 13 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALCL | Anaplastisch-großzelliges Lymphom |
| AKT | Proteinkinase B |
| ALK | Anaplastische-Lymphomkinase |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| DFG | Aspartat-Phenylalanin-Glycin |
| DMPO | Dimethylphosphinoxid |
| EC | Europäische Kommission |
| EML4 | Echinodermes Mikrotubuli-assoziiertes Protein-4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) |
| ERK | Extrazellulär regulierte Kinase |
| IGF-1R | Insulinähnlicher Wachstumsfaktorrezeptor 1R |
| JAK | Januskinase |
| MEK | MAP (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)/ERK (extrazellulär regulierte Kinase) |
| mTOR | mechanistic Target of Rapamycin |
| NPM | Nucleophosmin |
| NSCLC | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non small cell lung cancer) |
| PI3K | Phosphoinositid-3-Kinase |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| Raf | rapidly accelerated fibrosarcoma |
| RAS | Rat sarcoma |
| ROS1 | c-Ros Onkogen 1 (c-ros oncogene 1) |
| STAT | Signal Transducers and Activators of Transcription |
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitor |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|------------|
| Wirkstoff: | Brigatinib |
| Handelsname: | Alunbrig® |
| ATC-Code: | L01XE43 |

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 |
|---------------------------|--|------------|--|
| 15232035 | EU/1/18/1264/001 EU/1/18/1264/002 EU/1/18/1264/003 EU/1/18/1264/004 | 30 mg | 60 Tabletten in einer Flasche 120 Tabletten in einer Flasche 56 Tabletten in einer Schachtel 112 Tabletten in einer Schachtel |
| 15232041 | EU/1/18/1264/005 EU/1/18/1264/006 EU/1/18/1264/007 EU/1/18/1264/008 | 90 mg | 7 Tabletten in einer Flasche 30 Tabletten in einer Flasche 7 Tabletten in einer Schachtel 28 Tabletten in einer Schachtel |
| 15232064 | EU/1/18/1264/009 EU/1/18/1264/0010 | 180 mg | 30 Tabletten in einer Flasche 28 Tabletten in einer Schachtel |

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.

Zusammenfassung

Brigatinib ist ein potenter Inhibitor der Rezeptor-Tyrosinkinase Anaplastische-Lymphomkinase (ALK), c-Ros Onkogen 1 (ROS1) und insulinähnlicher Wachstumsfaktorrezeptor 1R (IGF-1R). Er wird zur Behandlung von Crizotinib-vorbehandelten NSCLC-Patienten eingesetzt, die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und eine Translokation des ALK-Gens aufweisen (1). Die Translokation führt zur Bildung eines ALK-Fusionsproteins, das über die Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege unter anderem das Tumorstadium induziert. Der Wirkmechanismus von Brigatinib besteht in einer spezifischen Hemmung der ALK-Tyrosinkinase, durch die das Tumorstadium gezielt unterbunden wird (2).

Die Wirksamkeit und der zugrundeliegende Mechanismus von Brigatinib wurden in präklinischen Studien untersucht. Brigatinib hemmte die *in vitro*-Proliferation von EML4-ALK und NPM-ALK exprimierenden Zelllinien und führte zu einer dosisabhängigen Regression von H2228-Tumoren, die als Xenograft auf Mäuse übertragen worden waren. Brigatinib zeigte eine Wirksamkeit in der Inhibition des Zellwachstums von klinisch relevanten Mutationsvarianten von EML4-ALK wie z.B. der G1202R- und L1196M-Mutation (1).

Pathogenese des ALK-positiven NSCLC

Die anaplastische-Lymphomkinase (ALK) ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt ist (3). Die Expression von ALK ist bei Erwachsenen in der Regel auf bestimmte neuronale Zellen beschränkt (4). Untersuchungen zeigen jedoch, dass die ALK-Tyrosinkinase auch in der Entstehung einer Vielzahl von

Krebsarten beteiligt ist (5). Das Enzym wurde erstmals im anaplastischen Lymphom als therapeutisches Zielprotein identifiziert. Diese Entdeckung ermöglichte die Abgrenzung einer neuen Tumorentität – dem ALK-positiven anaplastisch-großzelligen Lymphom (ALCL) – und brachte, durch diesen zielgerichteten Therapieeinsatz, einen erheblichen Therapiefortschritt für diese Patientengruppe mit sich (6).

Im Jahr 2007 wurde erstmals die Entdeckung einer Genumlagerung in Zellen des NSCLC beschrieben, die das ALK-Gen und das EML4-Gen (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) betrifft (6-8). Die beiden Gene sind auf Chromosom 2 lokalisiert. Verursacht durch eine Translokation entsteht das Fusionsgen EML4-ALK, das konstitutiv exprimiert wird (6). Die chimäre Tyrosinkinase führt über eine Aktivierung der Signaltransduktionswege PI3K-AKT-mTOR, JAK-STAT RAS-RAF-MEK-ERK zur Zellproliferation und Hemmung der Apoptose und stimuliert somit das Tumorwachstum (Abbildung 2-1) (9, 10).

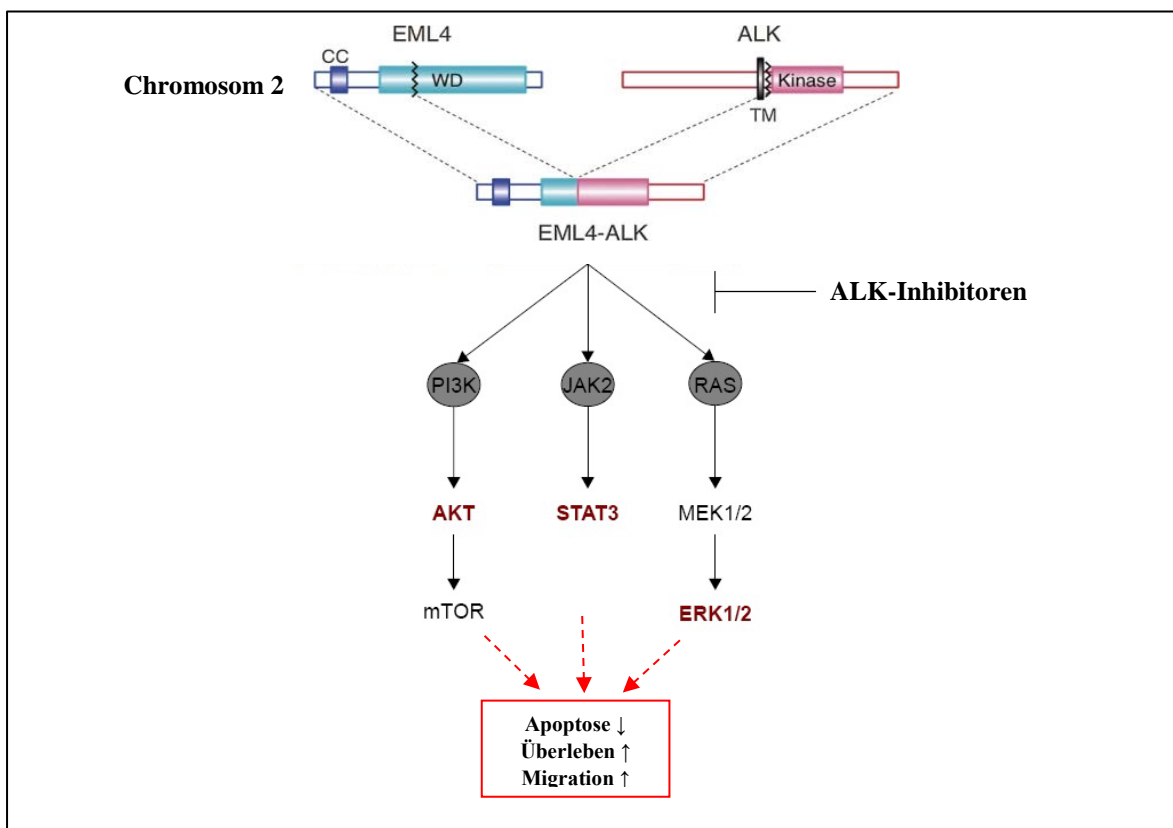


Abbildung 2-1: EML4-ALK-Translokation und Aktivierung von Signaltransduktionswegen
Ref.: modifiziert nach Passaro A et al. (10) und Mano H (9)

Die ALK-Tyrosinkinase als therapeutisches Zielprotein

Lange Zeit stellten konventionelle Chemotherapien den Versorgungsstandard für Patienten mit NSCLC dar, welche jedoch häufig mit Toxizitäten einhergingen und unzureichende Wirksamkeit aufwiesen. Die Entdeckung von Treibermutationen ermöglichte eine tiefergehende Charakterisierung von Tumoren des NSCLC. Die Identifikation des EML4-ALK-Fusionsgens führte zur Entwicklung von ALK-Inhibitoren, welche eine zielgerichtete Therapie ermöglichten und die Prognose der Patienten maßgeblich verbesserten (6, 11-15).

ALK-Inhibitoren entfalten ihre Wirkung, indem sie die ATP-Bindungstasche der ALK-Kinasedomäne besetzen und folglich die enzymatische Aktivität unterbinden (16, 17). Durch die spezifische Bindung (Abbildung 2-2) wird eine Suppression der verschiedenen Signalwege herbeigeführt, die in einem Wachstumsarrest oder in der Apoptose der Tumorzellen resultiert (13).

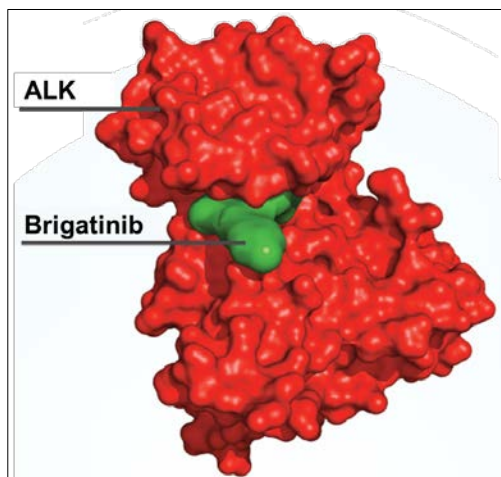


Abbildung 2-2: Inhibition der Anaplastischen-Lymphomkinase durch Brigatinib

Ref.: eigene Darstellung

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.

Durch die Zulassung von Tyrosinkinase-Inhibitoren fand ein Paradigmenwechsel in der Behandlung des ALK-positiven NSCLC statt. Dies spiegelt sich auch in der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms wider. So sollen Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC sowohl in der ersten als auch in der zweiten Therapielinie eine zielgerichtete Behandlung mit einem ALK-Inhibitor erhalten (18).

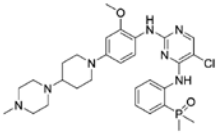
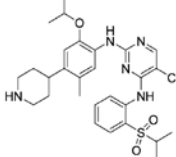
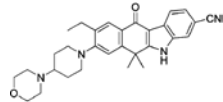
Daher werden im Folgenden ausschließlich Unterschiede im Wirkmechanismus von Brigatinib im Vergleich zu den anderen in Deutschland zur Behandlung des ALK-positiven,

Crizotinib-vorbehandelten NSCLC zugelassenen ALK-Inhibitoren Ceritinib und Alectinib dargestellt.

Ceritinib und Alectinib

Ceritinib und Alectinib sind ALK-Inhibitoren der zweiten Generation und wurden 2015 bzw. 2017 für Patienten nach einem Progress unter Crizotinib zugelassen (Tabelle 2-3). Sie binden wie Brigatinib an die Tyrosinkinasedomäne des ALK-Fusionsproteins und verhindern so die Bindung von ATP und die daraus resultierende Induktion der nachfolgenden Signalkaskaden (19, 20). Obgleich Ceritinib und Alectinib bei ALK-positiven, Crizotinib-vorbehandelten Patienten im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie eine signifikant höhere Wirksamkeit zeigen, erleiden viele Patienten innerhalb weniger Monate einen Progress, der häufig auf sekundäre Resistenzmutationen in der Kinasedomäne von ALK zurückzuführen ist (21-23).

Tabelle 2-3: Gegenüberstellung der ALK-Inhibitoren Brigatinib, Ceritinib und Alectinib

| ALK-Inhibitor | Brigatinib | Ceritinib | Alectinib |
|--|--|---|--|
| Chemische Grundstruktur |  |  |  |
| Zugelassenes Anwendungsgebiet in ALK+ Zweitlinientherapie | ALK+ fortgeschrittenes NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib | ALK+ fortgeschrittenes NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib | ALK+ fortgeschrittenes NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib |
| Ref.: Fachinformationen zu Brigatinib (1), Ceritinib (19) und Alectinib (20) | | | |

Brigatinib zur Überwindung von Therapieresistenzen

Brigatinib weist die höchste Potenz und das breiteste Wirkspektrum aller bisher verfügbaren ALK-Inhibitoren auf, wie präklinischen Untersuchungen belegen. So erwies sich Brigatinib bezüglich der Reduktion des Überlebens von murinen Ba/F3-Zellen mit einem IC₅₀-Wert von 14 nmol/L als potentester Inhibitor des nativen EML4-ALK-Fusionsproteins *in vitro*. Die Potenz von Crizotinib, Ceritinib und Alectinib lag mit IC₅₀-Werten von 107, 37 bzw. 25 nmol/L zum Teil deutlich darunter. Brigatinib zeigte *in vitro* zudem eine hohe Aktivität gegenüber allen 17 getesteten sekundären Resistenzmutationen. Brigatinib zeigte eine über dreimal stärkere Inhibition als Ceritinib bei fünf Mutationen (G1269A, C1156Y, L1152R/P, L1198F) bzw. als Alectinib bei sechs Mutationen (L1152R, I1171N, V1180L, L1196M, G1202R, G1269A) (Tabelle 2-4). Die überlegene präklinische Aktivität von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, Ceritinib und Alectinib spiegelt sich weiterhin im jeweiligen Verhältnis von der *in vitro*-Wirkstärke und dem in Patienten gemessenen Steady-State-Plasmaspiegel wider. Brigatinib war der einzige ALK-Inhibitor, dessen Plasmakonzentration den IC₅₀-Wert für alle 17 Mutationen um mindestens das Zweifache überschritt (Tabelle 2-4) (17).

Tabelle 2-4: Präklinische TKI-Aktivität gegen ALK-Resistenzmutationen

| ALK-Variante | | TKI Aktivität, IC ₅₀ (nM) | | | |
|---|------------------|--------------------------------------|------------------|------------------|------------|
| | | Crizotinib | Ceritinib | Alectinib | Brigatinib |
| Wildtyp | | 107 | 37 | 25 | 14 |
| Mutation | T1151Tins | 1109 ^a | 283 | 201 | 114 |
| | L1152R | 844 ^a | 437 ^a | 62 | 11 |
| | L1152P | 721 | 451 | 48 | 20 |
| | C1156Y | 529 ^a | 195 | 67 | 45 |
| | I1171N | 532 ^a | 119 | 724 ^a | 124 |
| | F1174C | 238 | 109 ^a | 31 | 58 |
| | F1174L | 253 ^a | 117 | 44 | 55 |
| | F1174V | 257 ^a | 121 ^a | 46 | 64 |
| | V1180L | 170 | 16 | 597 | 11 |
| | L1196M | 589 ^a | 67 | 133 | 41 |
| | L1198F | 17 | 697 | 84 | 82 |
| | G1202R | 617 ^a | 354 ^a | 695 ^a | 184 |
| | D1203N | 459 ^a | 159 | 42 | 79 |
| | S1206F | 199 ^a | 39 | 34 | 43 |
| | S1206Y | 179 ^a | 42 | 19 | 36 |
| | E1210K | 240 | 80 | 59 | 107 |
| G1269A | 509 ^a | 29 | 56 | 9 | |
| ^a ALK Mutationen zuvor mit klinischer Resistenz assoziiert. | | | | | |
| Effektive Durchschnittskonzentration (C _{avg}) übersteigt bei Patienten die IC ₅₀ um das ≥ 2-Fache | | | | Ja | |
| | | | | Nein | |
| Ref.: modifiziert nach Zhang S et al. (17) | | | | | |

Brigatinib war darüber hinaus der selektivste ALK-Inhibitor. Brigatinib inhibierte die native EML4-ALK-Tyrosinkinase mit einer 230-fach höheren Selektivität als die ALK-negative Parentalzelle (basierend auf den IC₅₀-Werten). Die Selektivität von Crizotinib, Ceritinib und Alectinib war deutlich geringer (12-, 45- und 83-fach). Crizotinib zeigte gegenüber 11 Mutationen (T1151Tins, L1152R/P, C1156Y, I1171N, F1174L, F1174V, L1196M, G1202R, D1203N, G1269A) eine relativ geringe Selektivität (≤5-fach vs. der Parentalzelle), Ceritinib gegenüber 4 Mutationen (L1152R/P, L1198F, G1202R) und Alectinib gegenüber 3 Mutationen (I1171N, V1180L, G1202R). Für Brigatinib hingegen wurde eine mindestens 17-fach höhere Selektivität gegenüber allen getesteten Mutationen festgestellt.

Brigatinib war Ceritinib und Alectinib auch *in vivo* überlegen. So führte Brigatinib in einem Mausmodell zu einer signifikanten Hemmung des Wachstums von Tumoren, die die G1202R-Mutationsvariante exprimierten. Brigatinib hemmte das Tumorstadium in einer Dosis von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

50 mg/kg um 88 %, wohingegen Ceritinib (50 mg/kg) und Alectinib (60 mg/kg) eine Inhibition von weniger als 15 % erreichten (17).

Die hohe Wirksamkeit von Brigatinib basiert auf Besonderheiten in der Molekülstruktur, die nachfolgend erläutert werden.

Molekülstruktur von Brigatinib

Zentraler Bestandteil von Brigatinib ist ein Bisanilinopyrimidin-Kern, der die ATP-Bindetasche von ALK besetzt und eine Dimethylphosphinoxid (DMPO)-Gruppe, die mit der kleinen Prä-DFG-Tasche interagiert (Abbildung 2-3) (17).

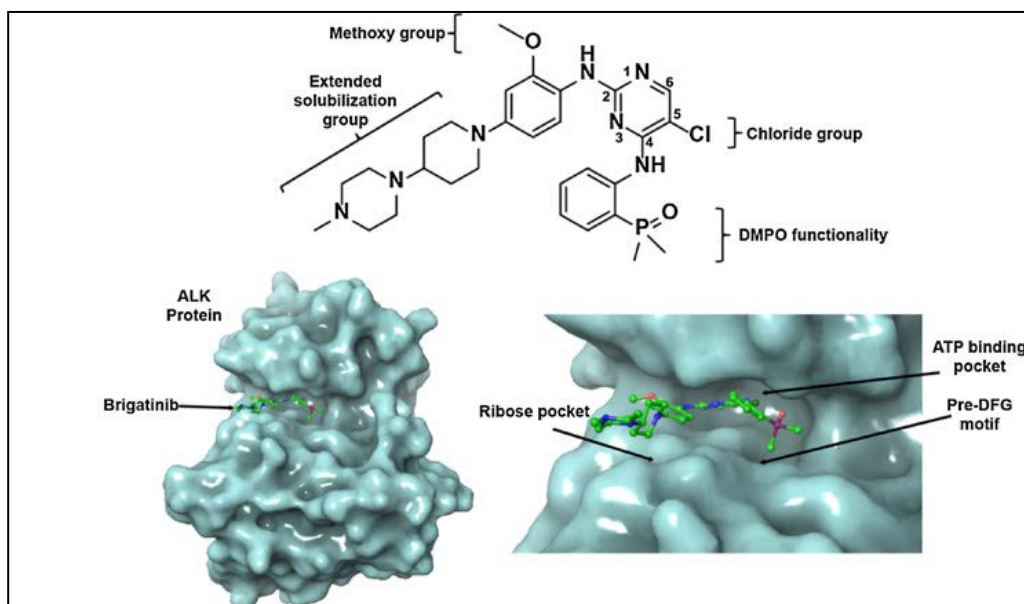


Abbildung 2-3: Brigatinib – Strukturformel und Wechselwirkung mit ALK

Ref.: modifiziert nach Zhang S et al. (17)

Die Überlegenheit von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib zeigte sich unter anderem in der höheren *in vitro*-Aktivität gegenüber der sekundären ALK-Resistenzmutation L1198F, die zu einem Austausch von L1198 (Leucin) durch einen sperrigen Phenylalaninrest führt. Während Brigatinib am C2-Atom des Anilindrings eine sterisch kleinere Methoxy-Gruppe besitzt und daher kompatibel mit der L1198F-Mutation ist, weist Ceritinib an dieser Position einen sterisch größeren Isopropoxy-Substituenten auf, der die Interaktion mit der Zielstruktur und somit eine erfolgreiche Inhibierung erschwert. Die Empfänglichkeit von Ceritinib gegenüber der L1152R/P-Mutation ist durch den spezifischen Isopropylsulfonrest am C4-Atom des Anilindrings bedingt. Die funktionelle Gruppe führt in der nativen ALK-Tyrosinkinase zu einer Schleifenkonformation, die durch eine hydrophobe Interaktion zwischen L1152 und F1127 stabilisiert wird. Die genannte Mutation führt zu einer Störung der Wechselwirkung und somit zu einem Wirkverlust von Ceritinib (Abbildung 2-4B).

Unterschiede in der präklinischen Wirksamkeit zwischen Brigatinib und Alectinib zeigten sich in der Aktivität gegen die ALK-Mutationen I1171N und V1180L. Wie die

Kristallstrukturen der beiden ALK-Inhibitoren verdeutlichen, bindet Alectinib die ALK-Bindetasche über Interaktionen mit den Aminosäuren I1171 und V1180, wohingegen Brigatinib kaum mit diesen Resten wechselwirkt (Abbildung 2-4A). Der Wirksamkeitsunterschied zwischen Brigatinib und Alectinib, der bei Vorliegen einer G1202R-Mutation beobachtet wird, ist durch das unterschiedliche chemische Grundgerüst bedingt. Die Mutation führt zu einer sterischen Kollision mit den verlängerten Solubilisierungsgruppen, die in beiden Molekülen vorliegen. Die Wirksamkeit hängt somit von der strukturellen Flexibilität des Grundgerüsts ab, die bei Alectinib durch den starren Tetrazyklin-Kern erheblich eingeschränkt ist (Abbildung 2-4B) (17).

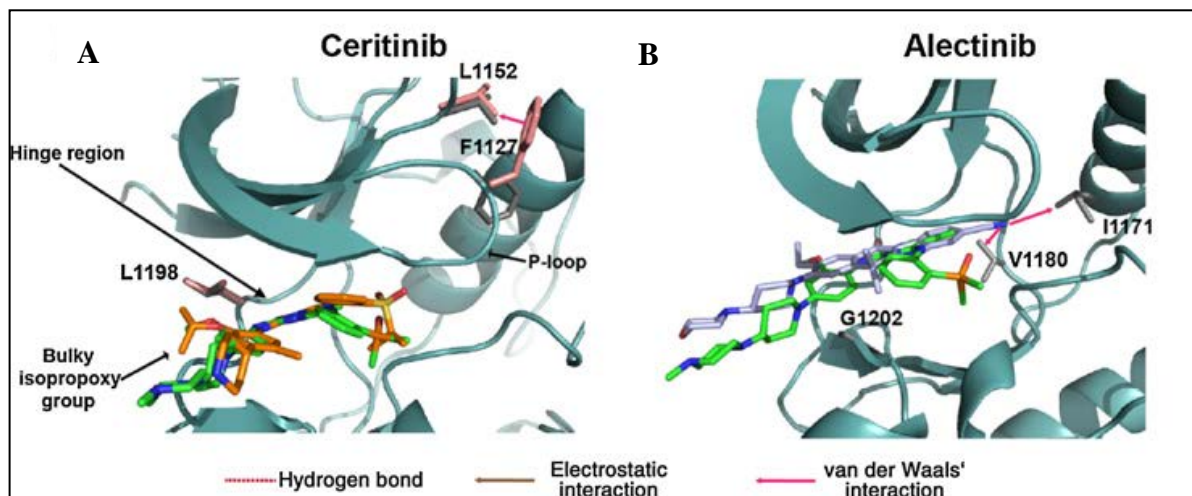


Abbildung 2-4: ALK-Inhibition durch Brigatinib, Ceritinib und Alectinib.

Kristallstrukturen von Brigatinib (grün) und Ceritinib (orange) (A) bzw. von Brigatinib (grün) und Alectinib (violett) (B) in der Bindetasche von ALK.

Ref.: modifiziert nach Zhang S et al. (17)

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 |
|--|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Alunbrig [®] ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. | Nein | 22.11.2018 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

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

Die Angaben in Tabelle 2-5 stammen aus der Fachinformation zu Brigatinib (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.

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|-------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | Nicht zutreffend |

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.

Nicht zutreffend.

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 Informationen zu Brigatinib (Alunbrig[®]) wurden der deutschen Fachinformation mit Stand November 2018 entnommen. Die Beschreibung der zugelassenen Anwendungsgebiete einschließlich ihrer Wirkmechanismen erfolgte auf Basis der jeweiligen Fachinformationen sowie einer orientierenden Literaturrecherche entsprechender Originalarbeiten. Die referenzierten Fachinformationen wurden entweder über www.fachinfo.de oder die Webseiten der Hersteller bezogen.

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. Takeda. Fachinformation Alunbrig[®] Filmtabletten. Stand: November 2018. 2018 [Date Accessed 01.01.2019]. Available from: www.fachinfo.de.
2. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2016;8(1):32-47.
3. Janoueix-Lerosey I, Lopez-Delisle L, Delattre O, Rohrer H. The ALK receptor in sympathetic neuron development and neuroblastoma. *Cell and Tissue Research*. 2018;372(2):325-37.
4. Takita J. The role of anaplastic lymphoma kinase in pediatric cancers. *Cancer science*. 2017;108(10):1913-20.
5. Pulford K, Morris SW, Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol*. 2004;199(3):330-58.
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(7153):561-6.
7. 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.
8. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6618-24.
9. Mano H. The EML4-ALK oncogene: targeting an essential growth driver in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2015;91(5):193-201.

10. Passaro A, Lazzari C, Karachaliou N, Spitaleri G, Pochesci A, Catania C, et al. Personalized treatment in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: from bench to clinical practice. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6361-76.
11. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(10):685-700.
12. Isozaki H, Takigawa N, Kiura K. Mechanisms of Acquired Resistance to ALK Inhibitors and the Rationale for Treating ALK-positive Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2015;7(2):763-83.
13. 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.
14. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2013;368(25):2385-94.
15. Wu J, Savooji J, Liu D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2016;9:19.
16. Hallberg B, Palmer RH. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann Oncol.* 2016;27 Suppl 3:iii4-iii15.
17. Zhang S, Anjum R, Squillace R, Nadworny S, Zhou T, Keats J, et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5527-38.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia. Lungenkarzinoms, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie ICD10: C34.-Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: November 2018/2018 [Date Accessed 01.01.2019]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf>.
19. Novartis Pharma. Fachinformation Zykadia® 150mg Hartkapseln. Stand: Juli 2018. 2018 [Date Accessed 01.01.2019]. Available from: www.fachinfo.de.
20. Roche. Fachinformation Alecensa®. Stand: Mai 2018. 2018 [Date Accessed 01.01.2019]. Available from: www.fachinfo.de.
21. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-33.
22. Novello S, Mazieres J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409-16.
23. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):874-86.