

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lorlatinib (Lorviqua®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.05.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	24
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	24
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	25
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	26
2.4 Referenzliste für Modul 2	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	24
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: NSCLC nach Histologie und Mutationen	9
Abbildung 2: Entstehung EML4-ALK-Variante 1.....	11
Abbildung 3: Chemische Struktur von Lorlatinib (Lorviqua®)	11
Abbildung 4: Aktivität der verschiedenen ALK-TKIs bei aus Tumorgewebe gewonnenen Zellen mit speziellen Resistenzmutationen.....	12
Abbildung 5: Häufigkeit von ALK-Resistenzmutationen nach Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor der ersten oder 2. Generation.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Serin/Threonin spezifische Proteinkinase (<i>Serine/threonine-specific protein kinase</i>)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat (<i>Adenosine triphosphate</i>)
BRAF	Isoform B Rat Fibrosarcoma (RAF-Familie der Serin-/Threoninkinasen; Isoform B der <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>)
DDR2	<i>Discoidin domain receptor tyrosine kinase</i>
Del-19	Exon-19-Deletion
DHFR	Dihydrofolatreduktase (<i>Dihydrofolate reductase</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (<i>Epidermal growth factor</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
ELP	EMAP-like proteins
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EML4	<i>Echinoderm microtubule-associated protein-like 4</i>
EML4-ALK	<i>Echinoderm microtubule-associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase fusion gene / protein</i>
ErbB1, 2, 3, 4	ErbB1-Protein, bzw. 2,3,4
ERK	Extrazellulär regulierte Kinase (<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>)
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (<i>Fibroblast growth factor receptor</i>)
GARFT	Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase (<i>Glycinamide ribonucleotide formyltransferase</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HELP Domäne	<i>Hydrophobic EMAP-like protein domain</i>
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
IC50	Mittlere inhibitorische Konzentration (<i>Half maximal inhibitory concentration</i>)
IGF-1	Insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 (<i>Insulin-like growth factor 1</i>)
JAK	Janus Kinasen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
KIF5B	<i>Kinesin family member 5B</i>
KLC1	<i>Kinesin light chain 1</i>
KRAS	<i>V-KI-RAS2 Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog</i>
L858R	Leucin in Kodon 858
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (<i>Mitogen-activated protein kinase</i>)
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase Familie (<i>Mitogen-activated protein kinase kinases</i>)
MET	Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor (<i>Mesenchymal-Epithelial-Transition</i>)
MK	Midkin
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-small cell lung cancer</i>)
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PDGFR	von Blutplättchen abgeleiteter Wachstumsfaktorrezeptor (<i>Platelet-derived growth factor receptor</i>)
PD-L1, 2	<i>Programmed cell death ligand 1 bzw. 2</i>
P-gp	P-Glykoprotein
pH	potentia Hydrogenii
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3'-Kinase
PIK3CA	Phosphatidyl-Inositol-3'-Kinase Katalytische Untereinheit alpha
PLC	Phospholipase C
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
PTN	Pleiotrophin
PTPN3	<i>Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3</i>
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	<i>Rapidly accelerated Fibrosarcoma</i>
Ras	<i>Rat sarcoma viral oncogene homolog (Small GTPase superfamily)</i>
RET	<i>Rearranged during transfection</i>
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic acid</i>)
ROS1	<i>ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase</i>
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
STRN	Striatin
T790M	Threonin in Kodon 790

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
TAA	Tumor-assoziiertes Antigen (<i>Tumor associated antigen</i>)
TFG	TRK-Fused Gene
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TRK	<i>Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1</i>
TS	Thymidylat-Synthase
TSA	Tumor-spezifisches Antigen (<i>Tumor specific antigen</i>)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
ZNS	Zentrales Nervensystem

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:	Lorlatinib
Handelsname:	Lorviqua®
ATC-Code:	L01XE44

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
14218553	EU/1/19/1355/001	25 mg Filmtabletten	120 Stück
14218582	EU/1/19/1355/002	100 mg Filmtabletten	30 Stück

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.

Das Anwendungsgebiet von Lorlatinib lautet: „Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.“ (1)

Molekular-pathologischer Hintergrund

Das Lungenkarzinom ist eine sehr heterogene Erkrankung, welche auch heute noch für die überwiegende Anzahl der krebsbedingten Todesfälle verantwortlich ist. (2) Mit der Zulassung zielgerichteter Behandlungsmöglichkeiten ging in den letzten Jahren jedoch ein Paradigmenwechsel im Management des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) einher. Ziel dieser neuen Therapieoptionen ist die Zerstörung der Krebszellen mittels Fokussierung auf tumor-spezifische (TSA) bzw. tumor-assoziierte Antigene (TAA) ohne dabei Wildtyp-Zellen – wie bei Chemotherapien – zu beeinträchtigen. (2-4) Trotz der bereits zugelassenen zielgerichteten Therapien für die Behandlung des NSCLC besteht aufgrund unterschiedlicher Mutationen, Resistenzbildung, geringer Überlebenszeiten sowie individueller Verträglichkeit weiterhin Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Neben der histologischen Klassifizierung des NSCLC in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, großzellige und sarkomatoide Karzinome sowie Mischformen (z. B. adenosquamöse Karzinome), (5) gewinnt die molekular-pathologische Charakterisierung des Tumorgewebes an Bedeutung. (4) Die Grundlage hierfür bildet die Identifizierung sogenannter onkogener Treibermutationen, welche für die Entstehung von Tumoren verantwortlich sind. (6, 7) Inzwischen sind zahlreiche numerische und strukturelle Chromosomenveränderungen, Amplifikationen von Onkogenen, somatische Mutationen und die Bildung von Fusionsgenen mit onkogener Aktivität bekannt, die kausal mit der Entwicklung von Lungenkarzinomen in Zusammenhang stehen (siehe Abbildung 1). (6, 8)

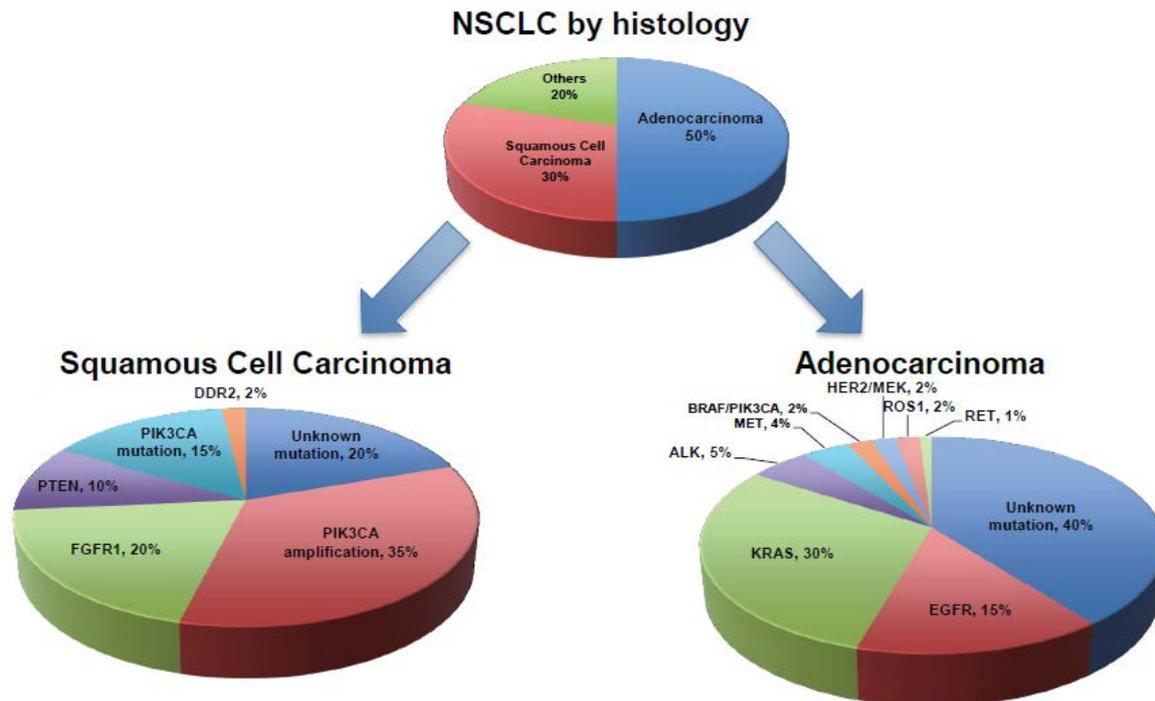


Abbildung 1: NSCLC nach Histologie und Mutationen

Quelle: (2)

Die drei häufigsten Treibermutationen finden sich in den Genen KRAS (V-KI-RAS2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkogen Homolog), des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) sowie in der anaplastischen Lymphomkinase (ALK).

Anaplastische Lymphomkinase (ALK)

Physiologisch ist die ALK, ebenso wie ROS1, eine Rezeptor-Tyrosinkinase, deren Rezeptor zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört. (9-13) Als natürliche, rezeptoraktivierende Liganden kommen Pleiotrophin (PTN) und Midkin (MK) in Frage. (14, 15) Bei diesen handelt es sich um heparinbindende Wachstumsfaktoren, die eine Rolle in der neuronalen Entwicklung, für das Überleben der Zellen und bei der Tumorgenese spielen. (16) Die physiologische Rolle der ALK-Tyrosinkinase bei Säugetieren ist noch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird eine Funktion während der embryonalen Entwicklung des Nervensystems: die ALK wird transient in bestimmten Regionen des zentralen und peripheren Nervensystems exprimiert. (17, 12, 18) Nach der Geburt nimmt die mRNA und Proteinkonzentration rapide ab. (19) Die Funktion der ALK in adultem Nervengewebe ist unbekannt. (20) Grundsätzlich aktiviert die ALK, ebenso wie ROS1, zahlreiche überlappende Signalwege, die miteinander verbunden sind. Diese beinhalten Signalkaskaden über die Phospholipase C γ (PLC), Phosphatidyl-Inositol-3'-kinase (PI3K)/ Serin/Threonin spezifische Proteinkinase (AKT)-, Janus Kinasen (JAK)/ Signal transducer and activator of transcription 3a (STAT3)-, Mechanistic target of rapamycin kinase (mTor)-, und Ras/ Raf/ MEK/ ERK-Signalwege (letzte auch als Mitogen-activated protein

kinase/ Extracellular signal-regulated kinase [MAPK/ ERK] bezeichnet). (10, 21) Die normale Funktion der zellulären Signaltransduktion besteht darin, Signale, die über Rezeptoren reguliert an die Zelle vermittelt wurden, in das Zellinnere weiterzuleiten, damit die Zellfunktionen entsprechend umgestellt werden. Am Anfang des PI3K/ AKT-Signalwegs steht z. B. die Aktivierung eines Wachstumsfaktor-Rezeptors wie dem PDGFR oder EGFR. Eine verstärkte Aktivierung des PI3K/ AKT-Signalwegs findet sich in zahlreichen soliden Tumoren. (22) Durch Aktivierung des PLC und RAS/ ERK Signalwegs wird in den Tumoren eine vermehrte Proliferation verursacht (22), die Signalweiterleitung über JAK/ STAT und PI3K/ AKT begünstigt zusätzlich das Zellüberleben und eine Hemmung der Apoptose. (23)

Das erste onkogene Fusionsgen der ALK wurde beim anaplastischen großzelligen Lymphom beschrieben (NPM-ALK Fusionsgen). Der Fusion liegt hier ein chromosomales Rearrangement, eine sog. Translokation ((2;5)(p23;q35)) zugrunde. (11) Je nach chromosomaler Lage des Gens des ALK-Fusionspartners spricht man von Translokation oder von Inversion. Seit dieser ersten Beschreibung wurden zahlreiche weitere aktivierende Mutationen und Genrearrangements der ALK in verschiedenen Tumoren identifiziert. (24) Bei NSCLC sind bisher 6 Fusionspartner beschrieben: Meist handelt es sich um Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) sowie in Ausnahmefällen um TRK-fused gene (TFG), Kinesin family member 5B (KIF5B), Kinesin light chain 1 (KLC1), Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3 (PTPN3) und Striatin (STRN). (25, 26) Die Fusion mit EML4 ist Folge einer Inversion auf dem kurzen Arm von Chromosom 2, wobei ein 5'-Ende des EML4-Gens mit einem 3'-Ende des ALK-Gens fusioniert. Es entsteht ein Fusionsprotein, dessen N-Terminus Teile von EML4 umfasst, während der C-Terminus die gesamte intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne der ALK enthält und der Kontrolle des EML4 Promotors unterliegt. (27, 28) Ein Beispiel zeigt Abbildung 2.

Alle Fusionsvarianten teilen einen gemeinsamen Kinase-Aktivierungsmechanismus. Die jeweiligen Fusionspartner der ALK enthalten spezifische Sequenzen, über die eine Dimerisierung der Fusionskinase erfolgt, die letztendlich die rezeptorunabhängige Kinaseaktivierung durch Autophosphorylierung verursacht. Voraussetzung für die onkogene Aktivität der Fusionsvarianten ist eine konservierte Kinasedomäne der ALK, die das therapeutische Ziel von Lorlatinib darstellt. (29)

In Abbildung 2 ist schematisch die Entstehung der EML4-ALK-Variante 1 durch Fusion des N-terminalen Anteils von EML4 (enthält die sogenannte basische Region, die HELP-Domäne und einen Teil der WD-Repeat-Region) mit dem Teil der ALK, der den intrazellulären Anteil mit der Tyrosinkinase-Domäne enthält, dargestellt.

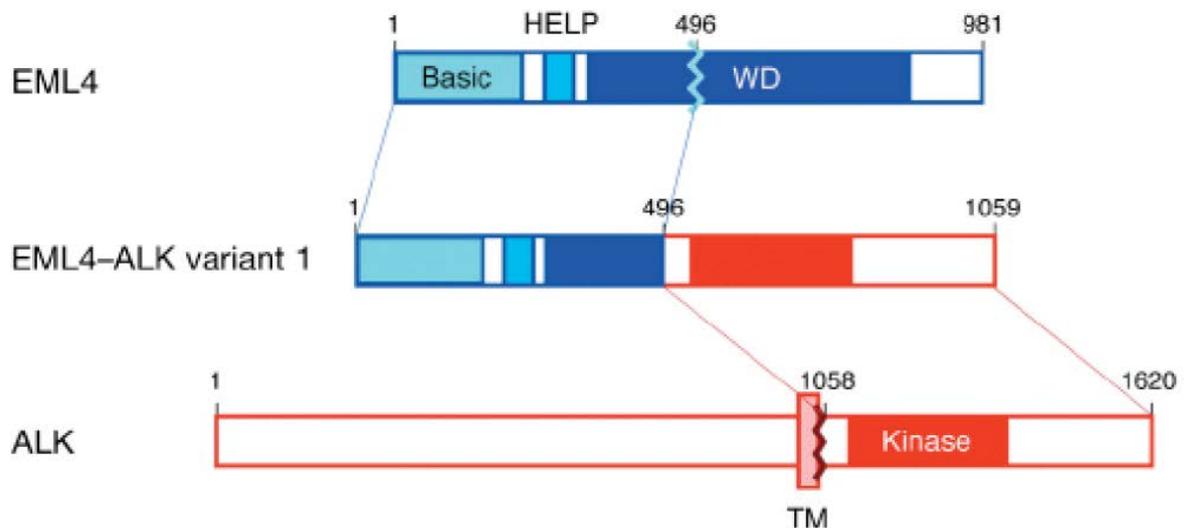


Abbildung 2: Entstehung EML4-ALK-Variante 1

Quelle: (28)

Wirkmechanismus von Lorlatinib

Lorlatinib gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ist ein selektiver, Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver, ZNS-gängiger Anaplastische Lymphomkinase (ALK)/ ROS proto-oncogene 1 (ROS1)-Inhibitor (siehe Abbildung 3).

Chemische Struktur:

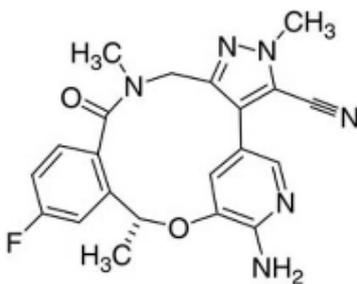
Lorlatinib (PF-06463922; (**R**)-1))

Abbildung 3: Chemische Struktur von Lorlatinib (Lorviqua®)

Quelle: (30)

Lorlatinib zeigt das breiteste Wirkspektrum gegen die bisher bekannten ALK-Resistenzmutationen (siehe Abbildung 4). (31) Bei ALK-Resistenzmutationen wird zwischen On-target-Mutationen (z. B. sekundäre ALK-Mutationen oder Amplifikationen des ALK-Gens) und Off-target-Mutationen (z. B. Hochregulierung von Bypass-Signalwegen) unterschieden. (32) In präklinischen in vitro Studien und Tiermodellen zeigte Lorlatinib

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aktivität gegenüber den meisten erworbenen ALK Resistenzmutationen (On-target). (31, 33) Weiterhin wurde berichtet, dass Lorlatinib der erste und bisher einzige ALK-Inhibitor mit Aktivität gegenüber der besonders schwierig zu hemmenden ALK-Resistenzmutationen G1202R und der Doppelmutante D1203N+E1210K zu sein scheint. (32)

Lorlatinib weist nach oraler Einnahme von 100 mg eine Bioverfügbarkeit von 80,8 % auf. Fettige, hochkalorische Nahrungsmittel besitzen einen geringen Effekt auf die Exposition. Bei der täglichen Einnahme von Lorlatinib kommt es nach mehreren Dosierungen zu keiner Akkumulation des Wirkstoffes. Lorlatinib besitzt eine Halbwertszeit von 23,6 Stunden.

Die unterschiedliche Wirksamkeit der bisher verfügbaren TKI bei unterschiedlichen Resistenzmutationen ist in Abbildung 4 dargestellt, wobei eine $IC_{50} \leq 50$ nmol/L einer hohen Wirksamkeit entspricht. (32)

Cellular ALK phosphorylation mean IC_{50} (nmol/L)					
Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
<i>EML4-ALK</i> V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
<i>EML4-ALK</i> C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
<i>EML4-ALK</i> I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
<i>EML4-ALK</i> I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4
<i>EML4-ALK</i> I1171T	51.4	1.7	33.6 ^a	6.1	11.5
<i>EML4-ALK</i> F1174C	115.0	38.0 ^a	27.0	18.0	8.0
<i>EML4-ALK</i> L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
<i>EML4-ALK</i> L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
<i>EML4-ALK</i> G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
<i>EML4-ALK</i> G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
<i>EML4-ALK</i> D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
<i>EML4-ALK</i> E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
<i>EML4-ALK</i> G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0
<i>EML4-ALK</i> D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
<i>EML4-ALK</i> D1203N+E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6

IC₅₀ ≤ 50 nmol/L

IC₅₀ > 50 < 200 nmol/L

IC₅₀ ≥ 200 nmol/L

Abbildung 4: Aktivität der verschiedenen ALK-TKIs bei aus Tumorgewebe gewonnenen Zellen mit speziellen Resistenzmutationen

Quelle: (32)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Lorlatinib lautet: „Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.“ (1)

Im Anwendungsgebiet des ALK-positiven NSCLC stehen sowohl Wirkstoffe für das NSCLC generell sowie solche mit mutationsspezifischer Zulassung zur Verfügung. Als Behandlungsoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC sind zum einen die unspezifischen (Chemo-)Therapien Carboplatin (Off-Label verordnungsfähig (34)), Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin verfügbar. Mit spezifischer Zulassung entsprechend der Histologie des Tumors oder onkogener Treibermutation stehen

- Afatinib, Erlotinib (auch bei aktivierenden EGFR-Mutationen),
- Bevacizumab, Nintedanib und Ramucirumab (inhibieren VEGF aktivierte Stoffwechselwege),
- Nivolumab, Pembrolizumab (Checkpoint-Inhibitoren: inhibieren die Interaktion von Programmed cell death protein 1 PD-1 mit dem Liganden PD-L1 auf Immunzellen und Antigen präsentierenden Zellen),
- Atezolizumab (Checkpoint-Inhibitor, inhibiert die Interaktion von PD-L1 mit den Rezeptoren PD-1 und B7.1),
- Crizotinib, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib (bei ALK-positiven Tumoren)

zur Verfügung.

Nicht berücksichtigt werden hierbei Arzneimittel mit ausschließlicher Zulassung zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR- oder BRAF-V600-Mutationen sowie bei ausschließlich plattenepithelialer Histologie.

Für die Therapie bereits vorbehandelter Patienten kommen, so wie es auch dem Anwendungsgebiet von Lorlatinib entspricht, Bevacizumab, Gemcitabin und nab-Paclitaxel

aufgrund der expliziten Zulassung nur als Erstlinientherapie nicht in Frage und werden daher an nächster Stelle nicht weiter diskutiert. (35-37)

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der weiter oben zitierten Arzneimittel auf Basis der in den Fachinformationen enthaltenen Daten dargestellt.

a) Zytostatika

Zur Chemotherapie fortgeschrittener ALK-positiver Lungenkarzinome nach Vorbehandlung sind folgende zytostatisch wirksame Substanzen aus verschiedenen ATC-Klassen zugelassen, die alleine oder in Kombination eingesetzt werden können: Platin-haltige Verbindungen (Carboplatin und Cisplatin: L01XA), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel: L01CD), Stickstofflost-Analoga bzw. Alkylantien (Ifosfamid: L01AA), Folsäure-Analoga (Pemetrexed: L01BA), Vinca-Alkaloide und Analoga (Vinorelbin, Vindesin: L01CA), Podophyllotoxinderivate (Etoposid: L01CB), sowie andere zytotoxische Antibiotika (Mitomycin: L01DC).

Zytostatika greifen in Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge ein (Störung bzw. Unterbindung der Zellteilung; Induktion deren Apoptose). Ihr Wirkmechanismus ist unspezifisch und betrifft alle sich teilenden Zellen, wodurch auch andere regenerative Gewebe angegriffen werden, was zu den bekannten Nebenwirkungen einer Chemotherapie führt. Jedoch ergibt sich aus den schnelleren Teilungsraten entarteter im Vergleich zu normaler Zellen die antitumorale Wirksamkeit der Zytostatika. (38, 39)

Platin-haltige Verbindungen

Cisplatin

Cisplatin ist eine antineoplastische anorganische Verbindung, die mit Platin ein Schwermetall enthält (cis-Diammindichloridoplatin [II]). Dieses hemmt die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge und die Zellteilung. In geringerem Umfang werden zudem Protein- und RNA-Synthese gehemmt. Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, tragen auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin bei, unter anderem die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylierender Substanzen. Cisplatin besitzt zudem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Die zytotoxische Wirkung beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden. (40)

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. (41)

Unabhängig von seinem Implantationsort zeigt Carboplatin bei einer Vielzahl von Tumoren eine mit Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit. Mittels alkalischer Elution und Untersuchungen zur DNA-Bindung konnten qualitativ vergleichbare Wirkmechanismen nachgewiesen werden. Wie Cisplatin verursacht Carboplatin Veränderungen in der superhelikalen Struktur der DNA, die durch Biegung einem Effekt der Verkürzung der DNA bzw. einer kompakteren DNA entsprechen. (41) Carboplatin besitzt für Deutschland keine Zulassung beim fortgeschrittenen NSCLC, ist aber seit 2006 als Kombinationstherapie in diesem Anwendungsgebiet für Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen verordnungsfähig. (34)

Taxane

Docetaxel

Docetaxel greift unspezifisch in den Zellzyklus ein, indem es die Mitose hemmt. Angriffspunkt ist der für den Stofftransport in der Zelle unverzichtbare Spindelapparat. Taxane beschleunigen zunächst die Bildung von Mikrotubuli, binden dann aber an die β -Tubulinuntereinheit und verhindern so die Desaggregation des Spindelapparates. In der G2-Phase zum Stofftransport gebildete Spindeln können danach nicht mehr umgebaut werden. Insbesondere entstehen in der Mitosephase keine Kernspindeln, wodurch die Zellen letztlich absterben. Von dieser Wirkung betroffen sind prinzipiell alle Zellen, die sich in der G2-Phase befinden. Dies zeigt sich insbesondere in Form von Nebenwirkungen wie Myelosuppression, Neuropathien und Stomatitis. Prädiktive Biomarker existieren für Docetaxel nicht. (42-44)

Paclitaxel

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 abnormer Mikrotubuli-Bündel; während der Mitose entstehen multiple sternförmige Gruppierungen der Mikrotubuli. (45)

Stickstofflost-Analoga

Ifosfamid

Ifosfamid ist ein Stickstofflost-Derivat und gehört zur Gruppe der Alkylanzien. In der Leber entstehen aktive Metaboliten, welche die Phosphodiesterbrücken der DNA alkylieren, woraus Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA resultieren und in der Folge zytotoxisch wirken. (46)

Folsäure-Analoga

Pemetrexed

Pemetrexed gehört zur Gruppe der Antimetaboliten. Als Antifolat entfaltet es seine zytostatische Wirkung indem es 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 vorwiegend in Tumorzellen und in normalen Zellen in geringerem Maße stattfindet. Metaboliten der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt. (47)

In vitro Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylat-Synthase (TS), die Dihydrofolatreduktase (DHFR) und die Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase (GARFT) blockiert, welche 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.

Vinca-Alkaloide und Analoga

Vinorelbin

Vinorelbin ist ein Zytostatikum aus der Klasse der Vinca-Alkaloide. Ziel seiner Aktivität auf molekularer Ebene ist dem dynamischen Gleichgewicht zwischen Tubulin und Mikrotubuli entgegenzuwirken. Vinorelbin verhindert die Polymerisierung von Tubulin in der Mitose. Zusätzlich blockiert Vinorelbin die Zellteilung von der G2- bis zur M-Phase, was in der Interphase oder bei der nachfolgenden Mitose zum Zelltod führt. (48, 49)

Vindesin

Vindesin gehört als Vinca-Alkaloid ebenfalls zu den Mitosehemmern: Die Verteilung der Chromosomenpaare auf die Tochterzellen bei der Zellteilung wird durch die Bindung von Vindesin an die Mikrotubuli verhindert, wodurch es im Anschluss zur Apoptose kommt. (50)

Podophyllotoxinderivate

Etoposid

Etoposid ist ein Podophyllotoxinderivat, dessen Wirksamkeit auf einer Hemmung des synthesesrelevanten Enzyms DNA-Topoisomerase II basiert, welche zum Strangabbruch in den Zellzyklusphasen S und G2 führt. Etoposid wirkt bei erhöhter Konzentration auch auf ruhende Zellen zytotoxisch. (51)

Andere Zytotoxische Antibiotika

Mitomycin

Mitomycin ist ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum, das aus einer Streptomyces-Art isoliert wurde. Die inaktive Prodrug wird im Serum und in Körperzellen zu einem tri-funktionellen Alkylans aktiviert, welches DNA und, in geringerem Maße, RNA alkyliert und somit die Nukleinsäuresynthese unterbindet. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, welche DNA-Brüche induzieren. (52)

b) Zielgerichtete Therapien

Bei den zielgerichteten Therapien sind sowohl Proteinkinase-Inhibitoren (L01XC) als auch monoklonale Antikörper zugelassen (L01XE).

Inhibitoren des EGFR-Signalwegs

Afatinib

Afatinib ist ein selektiver irreversibler Blocker der ErbB-Familie, 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 deren Signalübertragung irreversibel. 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 L858R- oder del19-EGFR-Mutation sind gegenüber Afatinib besonders sensitiv. Es zeigt signifikante antitumorale Aktivität in NSCLC-Zelllinien sowie mit mutierten Isoformen mit bekannter Resistenz gegen die reversiblen EGFR-Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib, wie zum Beispiel T790M oder T854A. (53)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Afatinib gehört wie Lorlatinib 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. Afatinib inhibiert die ALK nicht. (10)

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 zur konstitutiven Aktivierung antiapoptotischer und proliferativer Signalwege führen. Die potente Wirkung von Erlotinib bei der Inhibierung der EGFR-vermittelten Signalkaskaden in 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. (54, 55, 44)

Erlotinib gehört wie Lorlatinib 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. (56, 57)

*Checkpoint-Inhibitoren*Atezolizumab

Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) und zählt zu der Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren. Es blockiert zwei inhibitorische Checkpoints, die an der Suppression der körpereigenen Abwehr gegen Tumorzellen beteiligt sind: die Verbindung zwischen dem Liganden PD-L1 und dem Rezeptor Programmed Death-1 (PD-1) einerseits und die Verbindung zwischen dem Liganden PD-L1 und dem Rezeptor B7.1 andererseits. (58) Beide Checkpoints spielen eine wichtige Rolle im Krebsimmunzyklus. (59)

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 als negativer Regulator der antigenspezifischen T-Zellaktivität an der Kontrolle von T-Zellreaktionen beteiligt. 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, hemmt die antigenspezifische T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert T-Zellreaktionen, inklusive der Tumorabwehrreaktion und führte in genidentischen Mausmodellen durch Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums. (60) Informationen über eine Wirkung von Nivolumab auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC liegen nicht vor. Im April 2016

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

erhielt Nivolumab die Zulassungserweiterung für Patienten mit NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. (61, 60)

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist wie Nivolumab ein monoklonaler Antikörper, der an den von T-Zellen exprimierten Programmed Death-1- (PD-1)- Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Programmed Death-Liganden 1 und 2 (PD-L1, PD-L2) blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität und reguliert diese nach Aktivierung durch die Liganden PD-L1 und PD-L2. Nach dem Ende einer Pathogenexposition führt die Aktivierung von PD-1 durch tumorzelleigene Liganden physiologisch sinnvoll zu einer Suppression der T-Zell-Abwehr. Diese Suppression betrifft allerdings auch die T-Zell-Abwehr gegen den Tumor. Durch Blockade von PD-1 durch Pembrolizumab kann diese Suppression unterbunden werden. (62)

Pembrolizumab ist bei Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren zugelassen: in der Erstlinientherapie bei Patienten ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen, und als Zweitlinientherapie kommt es für Patienten mit EGFR oder ALK-positiven Tumormutationen erst in Frage, wenn diese bereits eine gegen EGFR oder ALK zielgerichtete Therapie erhalten haben. (62)

*Angiogenese-Inhibitoren*Nintedanib

Nintedanib ist ein dreifach zielgerichteter Anti-Angiogenese TKI, der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGFR 1-3), von Blutplättchen abgeleitete Wachstumsfaktorrezeptoren (PDGFR α und β) und die Kinaseaktivität von Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptoren (FGFR 1-3) blockiert. Nintedanib bindet kompetitiv an die ATP-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. (63) Nintedanib wurde in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierenden und vorbehandelten NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie im November 2014 in der EU zugelassen (64) und gehört wie Lorlatinib zu der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinaseinhibitoren, die sich jedoch durch spezifische Inhibierung verschiedener Kinasen unterscheiden.

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. (65) 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. (66)

ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren

Crizotinib

Crizotinib wurde als erster ALK-Inhibitor für die Therapie des ALK-positiven NSCLC zugelassen, bindet an die Tyrosinkinase-Domäne des ALK-Fusionsproteins und verhindert so die Bindung von ATP sowie die daraus resultierende Induktion aller nachfolgenden Signalkaskaden. (67) Die klinische Wirksamkeit von Crizotinib wird durch die Entwicklung sekundärer Resistenzen eingeschränkt. Diese können durch neue Sekundärmutationen, Kopienzahlvariation von EML4-ALK (On-target-Mutationen) sowie durch Aktivierung anderer krebsfördernder Gene (sogenannter Bypass-Mechanismen, Off-target-Mutationen) erfolgen. (68-70) Dabei gilt die Punktmutation L1196M als wichtigster Resistenzmechanismus für Crizotinib. Es werden auch sekundäre Resistenzmutationen an anderen Positionen berichtet. (71-74)

Ceritinib

Ceritinib ist ein oraler ALK-Inhibitor der 2. Generation und 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 bei 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. (75)

Anders als Crizotinib zeigt Ceritinib keine Aktivität gegenüber der MET-Kinase (Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor), hemmt aber den Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) Rezeptor. Allerdings ist diese Hemmung etwa um den Faktor 50 schwächer als die Hemmung der ALK-Tyrosinkinase. (76) Ceritinib ist gegenüber den Crizotinib-resistenten ALK-Mutanten L1196M, G1269A, S1206Y und I1171T aktiv und zeigte in präklinischen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Untersuchungen eine ausgeprägte Wirksamkeit sowohl auf Crizotinib-sensitive als auch auf Crizotinib-resistente Tumore (77, 78)

Alectinib

Alectinib ist ebenfalls ein oraler ALK-Inhibitor der 2. Generation und ein Inhibitor der Tyrosinkinase „Rearranged during transfection“ (RET). (79) Alectinib ist, wie Lorlatinib, ZNS-gängig, dem häufigsten Metastasierungsort des ALK-positiven NSCLC (80, 81), und, anders als Crizotinib und Ceritinib, kein Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein (P-gp). (82)

In vitro wurde gezeigt, dass Alectinib unter anderem bei den Sekundärmutationen des ALK-Gens L1152P/R, C1156Y/T, F1174L/C oder auch des Gens L1196M wirksam ist. (83) Jedoch werden auch unter Alectinib Resistenzmutationen beobachtet. (84, 85)

Brigatinib

Der Tyrosinkinase-Hemmer Brigatinib ist gegen ALK, c-ros oncogene 1 (ROS1) und den Insulin-like Growth Factor 1 Receptor (IGF-1R) gerichtet und zählt wie Alectinib und Ceritinib zu den oralen ALK-Inhibitoren der 2. Generation. (86-88) Brigatinib hemmt in in vitro- und in vivo-Assays die Autophosphorylierung von ALK sowie der ALK-vermittelten Phosphorylierung des nachgelagerten Signalproteins STAT3. Die in vitro-Proliferation von Zelllinien, die EML4-ALK- und NPMALK- Fusionsproteine exprimieren, wurden durch Brigatinib gehemmt und es konnte eine dosisabhängige Hemmung von EML4-ALK-positivem NSCLC-Xenotransplantat- Wachstum bei Mäusen gezeigt werden. Brigatinib hemmt die in vitro- und in vivo-Lebensfähigkeit von Zellen, die mutierte Formen von EML4-ALK exprimieren, die mit einer Resistenz (einschließlich G1202R und L1196M) gegen ALK-Hemmer in Verbindung gebracht werden. (89)

Zusammenfassung des Unterschiedes im Wirkmechanismus von Lorlatinib gegenüber den anderen zugelassenen Wirkstoffen:

Der Wirkmechanismus des Tyrosinkinase-Inhibitors Lorlatinib ist nicht mit den Wirkmechanismen herkömmlicher Chemotherapien gleichzusetzen. Zytotoxisch wirksame Chemotherapien greifen unselektiv in verschiedene Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge ein. Dies betrifft auch gesunde Zellen, woraus die typischen belastenden Nebenwirkungen der Chemotherapien resultieren. Lorlatinib hingegen ist ein selektiver, Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver, ZNS-gängiger Anaplastische Lymphomkinase (ALK)/ ROS proto-oncogene 1 (ROS1)-Inhibitor und wirkt somit zielgerichtet.

Andere bereits zugelassene zielgerichtete Wirkstoffe für die Therapie des NSCLC zeigen keine direkte, spezifische Wirkung an der ALK: die Angiogenese-Inhibitoren Nintedanib und Ramucirumab, die durch Hemmung des VEGF die Tumor-Angiogenese verhindern, die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab, die in die Regulierung der Immunantwort gegen Tumorzellen eingreifen, und die EGFR-spezifischen Wirkstoffe Afatinib und Erlotinib, die für die Therapie ALK-positiver Lungenkarzinome keine Rolle

spielen, da ALK-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen aufweisen.

Als erster spezifisch zur zielgerichteten Therapie des ALK-positiven NSCLC zugelassener Wirkstoff wurde Crizotinib rasch zum Behandlungsstandard in diesem Anwendungsgebiet. (90, 91) ALK-positive NSCLC-Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, erleiden häufig innerhalb eines Jahres einen Progress. Von diesen progredienten Patienten hat etwa die Hälfte einen ZNS-Progress. (92, 93) Es werden bei einigen Patienten intrinsische oder erworbene Resistenzen gegenüber Crizotinib beobachtet. (68) Die Entwicklung weiterer ALK-Inhibitoren fokussierte auf die verbesserte Wirksamkeit bei Patienten mit Crizotinib-resistenten ALK-Resistenzmutationen und auf erhöhte Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke zur Verbesserung der Wirksamkeit gegen ZNS-Metastasen. In Deutschland zugelassene ALK-TKI der 2. Generation sind Ceritinib, Alectinib und Brigatinib. Das Problem der Resistenzentwicklung bleibt jedoch auch bei der Anwendung der ALK-Inhibitoren der 2. Generation bestehen. (94, 84, 85)

Ein Drittel der Crizotinib-Resistenzmutationen sind Mutationen in der Kinase-Domäne und wurden auch unter Therapie anderer TKI beobachtet. (32) Unter klinischen Bedingungen wurden ALK-Resistenzmutationen unter Ceritinib, Alectinib und Brigatinib bei 53 bis 71 % der Patienten beobachtet (siehe Abbildung 5). Bestimmte ALK-Resistenzmutationen, wie z. B. die ALK-Resistenzmutation G1202R, treten unter der Behandlung mit ALK-Inhibitoren der 2. Generation sogar häufiger als unter der Behandlung mit Crizotinib auf (siehe Abbildung 5). (32)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

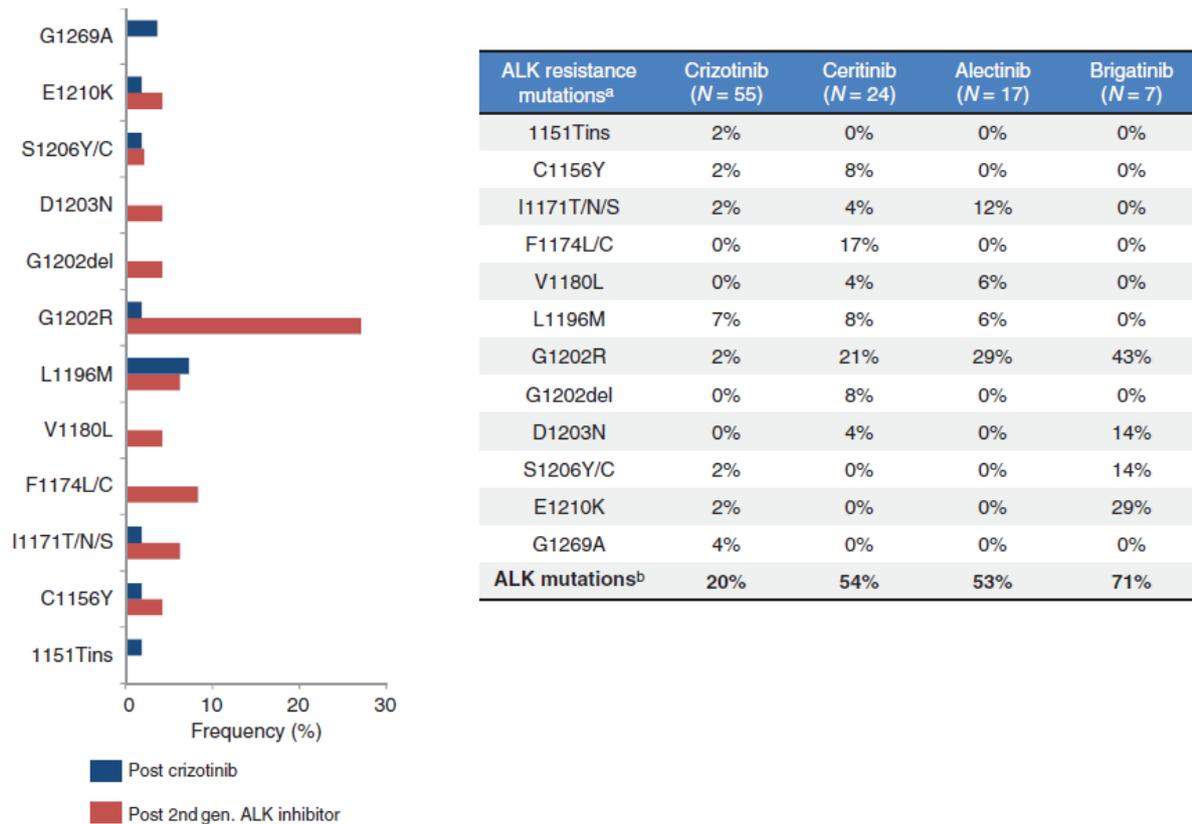


Abbildung 5: Häufigkeit von ALK-Resistenzmutationen nach Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor der ersten oder 2. Generation

Quelle: (32)

Das ALK-positive NSCLC bleibt damit, trotz der bisherigen Fortschritte, aufgrund der Resistenzentwicklung und der schwierigen Therapierbarkeit von ZNS-Metastasen weiterhin eine unheilbare Erkrankung.

Für Patienten mit progredienter Erkrankung nach Behandlung mit Alectinib, Ceritinib oder Brigatinib besteht somit weiterhin Bedarf an Therapien mit einem breiteren Wirkspektrum betreffend ALK-Resistenzmutationen. Das ZNS-gängige Lorlatinib ist der ALK-TKI mit dem bisher breitesten Wirkspektrum und der einzige mit vermuteter Aktivität gegenüber der ALK-Resistenzmutation G1202R und der Doppelmutante D1203N+E1210K. (32)

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 2-3: 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
<p>Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder • Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI. 	nein	06.05.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde die Fachinformation für Lorlatinib mit Stand 05.2019 zugrunde gelegt. (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 2-4 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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.

Für Abschnitt 2.1:

Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf den Wirkmechanismus von Lorlatinib und die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und aus anderen internationalen Zulassungsverfahren zur Verfügung. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Lorlatinib beruht auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und weiteren Publikationen. Die Darstellung des Wirkmechanismus der anderen zugelassenen Arzneimittel beruht auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel. Teilweise wurde vertiefend in den Literaturlisten, insbesondere denen der Leitlinien und aktueller Veröffentlichungen im Anwendungsgebiet nach Informationen gesucht, sowie die relevanten Fachkongresse der Jahre 2013 bis 2019 verfolgt. Zusätzlich wurden bisherige Verfahren des G-BA zum ALK-positiven NSCLC berücksichtigt.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Lorlatinib in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation für Lorlatinib (Lorviqua®) entnommen (Stand: 05.2019).

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 Europe MA EEIG. Lorviqua 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.2019]. 2019.
2. Chan, B. A., Hughes, B. G. M. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(1): 36-54.
3. Hojjat-Farsangi, M. Small-Molecule Inhibitors of the Receptor Tyrosine Kinases: Promising Tools for Targeted Cancer Therapies. *International Journal of Molecular Sciences* 2014; 15(8): 13768-13801.
4. Quintanal-Villalonga, A., Paz-Ares, L., Ferrer, I., Molina-Pinelo, S. Tyrosine Kinase Receptor Landscape in Lung Cancer: Therapeutical Implications. *Dis Markers* 2016; 2016: 9214056.
5. Petersen, I., Warth, A. Karzinome der Lunge. *Der Pathologe* 2014; 35(6): 547-556.
6. Pao, W., Girard, N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology* 2011; 12(2): 175-180.
7. Weinstein, B., Joe, A. Oncogene Addiction. *Cancer Research* 2008; 68(9): 3077-3080.
8. Petersen, I. The Morphological and Molecular Diagnosis of Lung Cancer. *Deutsches Ärzteblatt International* 2011; 108(31-32): 525-531.
9. Acquaviva, J., Wong, R., Charest, A. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase ROS in development and cancer. *Biochimica et biophysica acta* 2009; 1795(1): 37-52.
10. Gainor, J. F., Shaw, A. T. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *The oncologist* 2013; 18(7): 865-75.
11. Morris, S. W., Naeve, C., Mathew, P., James, P. L., Kirstein, M. N. et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene* 1997; 14(18): 2175-88.
12. Palmer, R. H., Vernersson, E., Grabbe, C., Hallberg, B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *The Biochemical journal* 2009; 420(3): 345-61.
13. Shaw, A. T., Camidge, D. R., Engelman, J. A., Solomon, B. J., Kwak, E. L. et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15_suppl): 7508-7508.

14. Stoica, G. E., Kuo, A., Aigner, A., Sunitha, I., Souttou, B. et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a receptor for the growth factor pleiotrophin. *The Journal of biological chemistry* 2001; 276(20): 16772-9.
15. Stoica, G. E., Kuo, A., Powers, C., Bowden, E. T., Sale, E. B. et al. Midkine binds to anaplastic lymphoma kinase (ALK) and acts as a growth factor for different cell types. *The Journal of biological chemistry* 2002; 277(39): 35990-8.
16. Kadomatsu, K., Muramatsu, T. Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer. *Cancer letters* 2004; 204(2): 127-43.
17. Gouzi, J. Y., Moog-Lutz, C., Vigny, M., Brunet-de Carvalho, N. Role of the subcellular localization of ALK tyrosine kinase domain in neuronal differentiation of PC12 cells. *Journal of cell science* 2005; 118(Pt 24): 5811-23.
18. Perez-Pinera, P., Zhang, W., Chang, Y., Vega, J. A., Deuel, T. F. Anaplastic lymphoma kinase is activated through the pleiotrophin/receptor protein-tyrosine phosphatase β/ζ signaling pathway: an alternative mechanism of receptor tyrosine kinase activation. *The Journal of biological chemistry* 2007; 282(39): 28683-90.
19. Iwahara, T., Fujimoto, J., Wen, D., Cupples, R., Bucay, N. et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* 1997; 14(4): 439-49.
20. Mourali, J., Benard, A., Lourenco, F. C., Monnet, C., Greenland, C. et al. Anaplastic lymphoma kinase is a dependence receptor whose proapoptotic functions are activated by caspase cleavage. *Molecular and cellular biology* 2006; 26(16): 6209-22.
21. Mossé, Y. P., Wood, A., Maris, J. M. Inhibition of ALK signaling for cancer therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2009; 15(18): 5609-14.
22. Jiang, B. H., Liu, L. Z. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Advances in cancer research* 2009; 102: 19-65.
23. Roskoski, R., Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacological research* 2013; 68(1): 68-94.
24. Hallberg, B., Palmer, R. H. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nature reviews. Cancer* 2013; 13(10): 685-700.
25. Maus, M. K., Stephens, C., Zeger, G., Grimminger, P. P., Huang, E. Identification of Novel Variant of EML4-ALK Fusion Gene in NSCLC: Potential Benefits of the RT-PCR Method. *International journal of biomedical science : IJBS* 2012; 8(1): 1-6.
26. Sasaki, T., Rodig, S. J., Chirieac, L. R., Janne, P. A. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(10): 1773-80.

27. Shaw, A. T., Solomon, B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011; 17(8): 2081-6.
28. Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153): 561-6.
29. Shaw, A. T., Hsu, P. P., Awad, M. M., Engelman, J. A. Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. *Nature reviews. Cancer* 2013; 13(11): 772-87.
30. Collier, T. L., Normandin, M. D., Stephenson, N. A., Livni, E., Liang, S. H. et al. Synthesis and preliminary PET imaging of (11)C and (18)F isotopologues of the ROS1/ALK inhibitor lorlatinib. *Nature Communications* 2017; 8: 15761.
31. Johnson, T. W., Richardson, P. F., Bailey, S., Brooun, A., Burke, B. J. et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(m etheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *Journal of medicinal chemistry* 2014; 57(11): 4720-44.
32. Gainor, J. F., Dardaei, L., Yoda, S., Friboulet, L., Leshchiner, I. et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer discovery* 2016; 6(10): 1118-1133.
33. Zou, H. Y., Friboulet, L., Kodack, D. P., Engstrom, L. D., Li, Q. et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Cancer cell* 2015; 28(1): 70-81.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 05.01.2019 [online]. Stand: 05.01.2019. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf> [Zugriff: 04.03.2019]. 2019.
35. Celgene Europe B.V. Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.02.2019]. 2018.
36. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Gemcitabin Kabi 38 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 30.01.2019]. 2015.
37. Roche Pharma AG. Avastin®: Fachinformation [online]. Stand: 03.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.02.2019]. 2017.
38. American Cancer Society. How Chemotherapy Drugs Work [online]. Stand: 15.02.2016. URL: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html> [Zugriff: 26.07.2017]. 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

39. Payne, S., Miles, D. Mechanisms of anticancer drugs. Scott-Brown's Otorhinolaryngology. CRC Press. Head and Neck Surgery 7Ed. 2008: 34-46.
40. TEVA GmbH. Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 30.01.2019]. 2017.
41. TEVA GmbH. Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2016.
42. Accord Healthcare Limited. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2018. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-07/FI_Docetaxel_Stand%20062018.pdf [Zugriff: 08.02.2019]. 2018.
43. Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H., Ruth, P., Schäfer-Korting, M. Taxane. Mutschler Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh. Stuttgart. 2012.
44. Sausville, A. S., Longo, D. L. Principles of Cancer Treatment. In: Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., editors.: Harrison's Principles of Internal Medicine. 2008: 514-33.
45. TEVA GmbH. Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.02.2019]. 2017.
46. Baxter Deutschland GmbH. Holoxan: Fachinformation [online]. Stand: 09.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.02.2019]. 2018.
47. Lilly Deutschland GmbH. ALIMTA®: Fachinformation [online]. Stand: 01.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 08.02.2019]. 2019.
48. European Medicines Agency (EMA). ALIMTA (Pemetrexed) - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 04.05.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alimta-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
49. PIERRE FABRE PHARMA GmbH. NAVELBINE® 10 mg/1 ml – 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2013.
50. STADApHarm GmbH. ELDISINE®: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/eldisine.pdf> [Zugriff: 16.01.2019]. 2017.
51. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Etopophos® 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.02.2019]. 2018.

52. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Mitomycin medac: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.05.2018]. 2016.
53. Boehringer Ingelheim International GmbH. GIOTRIF® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 06.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.02.2019]. 2018.
54. Fenton, R. G., Longo, D. L. Cancer Cell Biology and Angiogenesis. In: Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., editors.: Harrison's Principles of Internal Medicine. 2008: 498-513.
55. Roche Pharma AG. Tarceva®: Fachinformation [online]. Stand: 11.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
56. Gainor, J. F., Varghese, A. M., Ou, S. H., Kabraji, S., Awad, M. M. 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. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2013; 19(15): 4273-81.
57. Yasuda, H., de Figueiredo-Pontes, L. L., Kobayashi, S., Costa, D. B. 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.
58. Dong, H., Zhu, G., Tamada, K., Chen, L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. Nature medicine 1999; 5(12): 1365-9.
59. Roche Pharma AG. Tecentriq®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 03.03.2019]. 2019.
60. European Medicines Agency (EMA). OPDIVO (Nivolumab) - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 22.01.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 23.01.2019]. 2019.
61. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.02.2019]. 2019.
62. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD). Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 2: Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete [online]. Stand: 11.08.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1660/2016-08-11_Modul2_Pembrolizumab.pdf [Zugriff: 26.07.2018]. 2016.
63. Boehringer Ingelheim International GmbH. Vargatef® 100 mg/150 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 09.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.05.2018]. 2017.

64. European Medicines Agency (EMA). VARGATEF (Nintedanib) - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [online]. Stand: 03.08.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 11.02.2019]. 2018.
65. Lilly Deutschland GmbH. Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.05.2018]. 2016.
66. European Medicines Agency (EMA). CYRAMZA (Ramucirumab) - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [online]. Stand: 03.04.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 11.02.2019]. 2018.
67. Pfizer Europe MA EEIG. Xalkori® 200/ 250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 30.01.2019]. 2018.
68. Doebele, R. C., Pilling, A. B., Aisner, D. L., Kutateladze, T. G., Le, A. T. et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2012; 18(5): 1472-82.
69. Katayama, R., Khan, T. M., Benes, C., Lifshits, E., Ebi, H. et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108(18): 7535-40.
70. Toyokawa, G., Seto, T. Updated Evidence on the Mechanisms of Resistance to ALK Inhibitors and Strategies to Overcome Such Resistance: Clinical and Preclinical Data. *Oncology research and treatment* 2015; 38(6): 291-8.
71. Kodama, T., Tsukaguchi, T., Yoshida, M., Kondoh, O., Sakamoto, H. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. *Cancer letters* 2014; 351(2): 215-21.
72. Ou, S. H., Bartlett, C. H., Mino-Kenudson, M., Cui, J., Iafrate, A. J. Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a success story to usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology. *The oncologist* 2012; 17(11): 1351-75.
73. Sakamoto, H., Tsukaguchi, T., Hiroshima, S., Kodama, T., Kobayashi, T. et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer cell* 2011; 19(5): 679-90.
74. Zhang, S., Wang, F., Keats, J., Zhu, X., Ning, Y. et al. Crizotinib-resistant mutants of EML4-ALK identified through an accelerated mutagenesis screen. *Chemical biology & drug design* 2011; 78(6): 999-1005.
75. Novartis Pharma GmbH. Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.02.2019]. 2018.

76. Shaw, A. T., Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2014; 370(13): 1189-97.
77. Friboulet, L., Li, N., Katayama, R., Lee, C. C., Gainor, J. F. et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer discovery* 2014; 4(6): 662-673.
78. Marsilje, T. H., Pei, W., Chen, B., Lu, W., Uno, T. 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. *Journal of medicinal chemistry* 2013; 56(14): 5675-90.
79. Roche Pharma AG. Alecensa®: Fachinformation. [online]. Stand: 05.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 27.07.2018]. 2018.
80. Rangachari, D., Yamaguchi, N., VanderLaan, P. A., Folch, E., Mahadevan, A. et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015; 88(1): 108-11.
81. Toyokawa, G., Seto, T., Takenoyama, M., Ichinose, Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer metastasis reviews* 2015; 34(4): 797-805.
82. Kodama, T., Hasegawa, M., Takanashi, K., Sakurai, Y., Kondoh, O. et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74(5): 1023-8.
83. Bayliss, R., Choi, J., Fennell, D. A., Fry, A. M., Richards, M. W. Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2016; 73(6): 1209-24.
84. Ignatius Ou, S. H., Azada, M., Hsiang, D. J., Herman, J. M., Kain, T. S. et al. Next-generation sequencing reveals a Novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib. *J Thorac Oncol* 2014; 9(4): 549-53.
85. Katayama, R., Friboulet, L., Koike, S., Lockerman, E. L., Khan, T. M. et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2014; 20(22): 5686-96.
86. Gettinger, S. N., Bazhenova, L. A., Langer, C. J., Salgia, R., Gold, K. A. et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet. Oncology* 2016; 17(12): 1683-1696.
87. Huang, W. S., Liu, S., Zou, D., Thomas, M., Wang, Y. et al. Discovery of Brigatinib (AP26113), a Phosphine Oxide-Containing, Potent, Orally Active Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase. *Journal of medicinal chemistry* 2016; 59(10): 4948-64.

88. Mezquita, L., Planchard, D. The role of brigatinib in crizotinib-resistant non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 123-130.
89. Takeda Pharma A/S. Alunbrig® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.05.2018]. 2018.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 [online]. Stand: 15.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4106/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_TrG.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2016.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (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) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf [Zugriff: 17.09.2018]. 2016.
92. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crinò, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* 2013; 368(25): 2385-94.
93. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D.-W., Wu, Y.-L., Nakagawa, K. et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2014; 371(23): 2167-2177.
94. Dong, X., Fernandez-Salas, E., Li, E., Wang, S. Elucidation of Resistance Mechanisms to Second-Generation ALK Inhibitors Alectinib and Ceritinib in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Neoplasia* 2016; 18(3): 162-71.