

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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: 23.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Häufigkeit genetischer Alterationen des NSCLC (nicht-plattenepitheliale Karzinome) in Deutschland.....	8
Abbildung 2: Entstehung EML4-ALK-Variante 1.....	10
Abbildung 3: Chemische Struktur von Lorlatinib.....	10
Abbildung 4: Aktivität der verschiedenen ALK-TKI bei aus Tumorgewebe gewonnenen Zellen mit speziellen Resistenzmutationen	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B (eine Serin/ Threoninkinase; <i>Serine/ threonine kinase</i>)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat (<i>Adenosine Triphosphate</i>)
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BRAF	<i>Isoform B Rat Fibrosarcoma</i> (RAF-Familie der Serin-/ Threoninkinasen; Isoform B der <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<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>
FAM150B	Augmentor β
HELP Domäne	<i>Hydrophobic Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like Protein Domain</i>
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (<i>Half Maximal Inhibitory Concentration</i>)
IFA	Informationsstelle für Arzneyspezialitäten GmbH
JAK	Januskinasen
KRAS	<i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
L	Liter
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>)
MET	<i>MET (Mesenchymal-Epithelial Transition Factor) Proto-Oncogene</i>
MK	Midkin
mTOR	<i>Mechanistic Target of Rapamycin</i>
ND	<i>not determined</i>
nmol	Nanomol
NPM	<i>Nucleophosmin</i>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
P-gp	P-Glykoprotein
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3'-Kinase
PKB	Proteinkinase B
PLC γ	Phospholipase C γ
PTN	Pleiotrophin
PZN	Pharmazentralnummer
RET	<i>Rearranged During Transfection Proto-Oncogene</i>
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
ROS1	<i>ROS Proto-Oncogene 1</i>
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
t _{max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ab Verabreichung des Arzneimittels
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins p53
ZNS	Zentralnervensystem

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:	L01ED05

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
Außer Handel, keine Vermarktung in Deutschland (PZN: 14218553)	EU/1/19/1355/001	25 mg	120 Filmtabletten
14218582	EU/1/19/1355/002	100 mg	30 Filmtabletten
15993685	EU/1/19/1355/003	25 mg	90 Filmtabletten

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.

Molekularpathologischer Hintergrund

Das Lungenkarzinom zählt zu den prognostisch ungünstigen Tumoren und ist die weltweit am zweithäufigsten diagnostizierte Tumorerkrankung sowie die häufigste Krebstodesursache (1, 2). Mit der Zulassung zielgerichteter, molekular-stratifizierter Therapien ging in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) einher, wodurch die Prognose der betroffenen Patienten maßgeblich verbessert werden konnte (3). Diese neuen Therapien sind – im Gegensatz zur unspezifischen Chemotherapie – gezielt gegen tumor-spezifische bzw. tumor-assoziierte Strukturen gerichtet, wodurch Tumorzellen zerstört werden sollen, möglichst ohne gesundes Gewebe zu beeinträchtigen (4–6). Im Rahmen der spezifischen Tumorthherapie zählen Rezeptor-Tyrosinkinase zu den wichtigsten therapeutisch adressierbaren Zielstrukturen (6, 3). Entsprechend hat die Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), zu denen Lorlatinib gehört, einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLCs eingenommen. Im Folgenden wird der molekularpathologische Hintergrund der Erkrankung und insbesondere die Rolle der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), die das molekulare Ziel von Lorlatinib darstellt, näher erläutert.

Innerhalb des NSCLC wird zwischen verschiedenen histologischen Subtypen unterschieden. Die häufigsten Subtypen stellen Adenokarzinome (etwa 40 %) und Plattenepithelkarzinome (etwa 30 %) dar (1). Darüber hinaus existieren neben großzelligen Karzinomen weitere seltenere Subtypen, sowie Mischformen (z. B. adenosquamöse Karzinome) (1). Neben der histologischen Klassifizierung hat die molekularpathologische Charakterisierung des Tumorgewebes an Bedeutung gewonnen (6–8). Die Grundlage hierfür bildet die Identifizierung sogenannter onkogener Treibermutationen, welche für die Entstehung von Tumoren verantwortlich sind (9, 10). 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) (9). Bei ca. 60 % aller

NSCLC Patienten können solche Treibermutationen festgestellt werden (11).

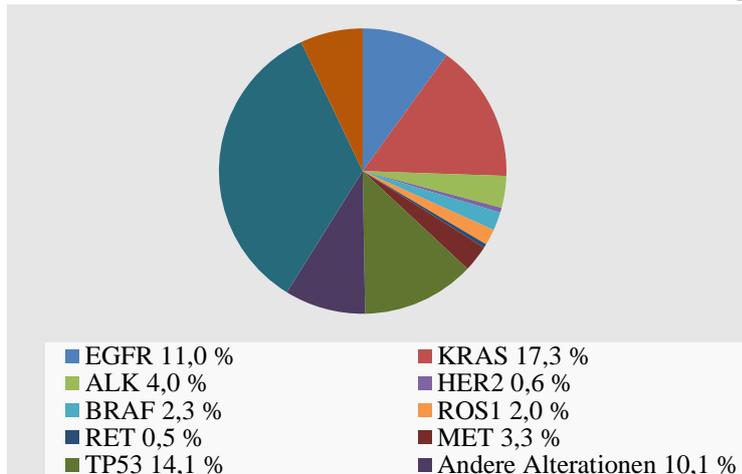


Abbildung 1: Häufigkeit genetischer Alterationen des NSCLC (nicht-plattenepitheliale Karzinome) in Deutschland

Quelle: (12)

Abkürzungen: ALK, anaplastische Lymphomkinase; BRAF, *Isoform B Rat Fibrosarcoma*; EGFR, Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER2, Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KRAS, *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog*; MET, *Mesenchymal-Epithelial Transition Factor Proto-Oncogene*; RET, *Rearranged During Transfection Proto-Oncogene*; ROS1, *ROS Proto-Oncogene 1*; TP53, Gen des Tumorsuppressorproteins p53.

Am häufigsten von onkogenen Alterationen betroffen sind die Gene KRAS (*Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog*), TP53 (Gen des Tumorsuppressorproteins p53), EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) und ALK (anaplastische Lymphomkinase).

Anaplastische Lymphomkinase (ALK)

Physiologisch ist die ALK, ebenso wie ROS1 (*ROS Proto-Oncogene 1*), eine Rezeptor-Tyrosinkinase (13–15). Als natürliche, rezeptoraktivierende Liganden werden das Zytokin Augmentor β (FAM150B) (16) sowie die heparinbindenden Wachstumsfaktoren Pleiotrophin (PTN) und Midkin (MK) diskutiert (17, 18). Die Wachstumsfaktoren PTN und MK spielen eine Rolle in der neuronalen Entwicklung, dem Zellüberleben und der Tumorgenese (19, 20). Die physiologische Rolle der ALK-Tyrosinkinase bei Säugetieren ist noch nicht vollständig geklärt (21). Vermutet wird eine Funktion während der embryonalen Entwicklung des Nervensystems: die ALK wird transient in bestimmten Regionen des zentralen und peripheren Nervensystems exprimiert (22, 23, 14). Nach der Geburt nimmt die Genexpression rasch ab (24). Grundsätzlich aktiviert die ALK, ebenso wie ROS1, zahlreiche überlappende Signalwege, die miteinander verbunden sind. Diese beinhalten die Signaltransduktion über die Phospholipase $C\gamma$ (PLC γ), Phosphatidyl-Inositol-3'-kinase (PI3K)/ Proteinkinase B (PKB/AKT), Januskinasen (JAK)/ *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT), *Mechanistic Target of Rapamycin kinase* (mTOR) und die *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) (25, 26). Über die zelluläre Signaltransduktion werden Signale, die über Rezeptoren an die Zelle vermittelt wurden, in das Zellinnere weitergeleitet und so wichtige Zellfunktionen wie Zellwachstum und

-überleben gesteuert. In zahlreichen soliden Tumoren kommt es durch eine verstärkte Aktivierung des PLC γ - und MAPK-Signalwegs zur vermehrten Proliferation. Eine verstärkte Signalweiterleitung über JAK/ STAT und PI3K/ AKT begünstigt zusätzlich das Zellüberleben und eine Hemmung der Apoptose (27, 26, 28).

Den aberranten Signaltransduktionen geht eine konstitutive Aktivierung der ALK voraus, die durch Alterationen oder Überexprimierung des ALK-Gens hervorgerufen werden kann (21). Neben Genamplifikation und aktivierenden Mutationen sind sogenannte chromosomale Rearrangements, die zur Fusion unterschiedlicher Gene führen, ein entscheidender Mechanismus der konstitutiven Aktivierung der ALK (21, 27, 26). Das erste onkogene Fusionsgen der ALK wurde beim anaplastischen großzelligen Lymphom beschrieben (*Nucleophosmin* [NPM]-ALK Fusionsgen). Der Fusion liegt hier ein chromosomales Rearrangement, genauer, eine sogenannte Translokation ((2;5)(p23;q35)) zugrunde (29). 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 (21). Beim NSCLC sind bisher über 90 Fusionspartner beschrieben worden (30). Meist handelt es sich hierbei um *Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4* (EML4), welches bis zu 95 % der bekannten ALK-Fusionsvarianten ausmacht (30). 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 (31, 32). Ein Beispiel zeigt Abbildung 2.

Die onkogenen Fusionsvarianten führen über unterschiedliche Mechanismen letztlich zur konstitutiven Aktivität der ALK (33). Im Fall der häufigsten *Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase Fusion Gene/ Protein* (EML4-ALK)-Fusionsvariante wird die Kinase ligandenunabhängig aktiviert, wobei eine Dimerisierung des Fusionsproteins vorausgeht (34). Voraussetzung für die onkogene Aktivität der Fusionsvarianten ist eine konservierte Kinasedomäne der ALK, die das therapeutische Ziel von Lorlatinib darstellt (35).

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 *Hydrophobic Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like Protein Domain* (HELP-Domäne) und einen Teil der *WD-Repeat-Region*) mit dem Teil der ALK, der den intrazellulären Anteil inkl. der Tyrosinkinase-Domäne enthält, dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

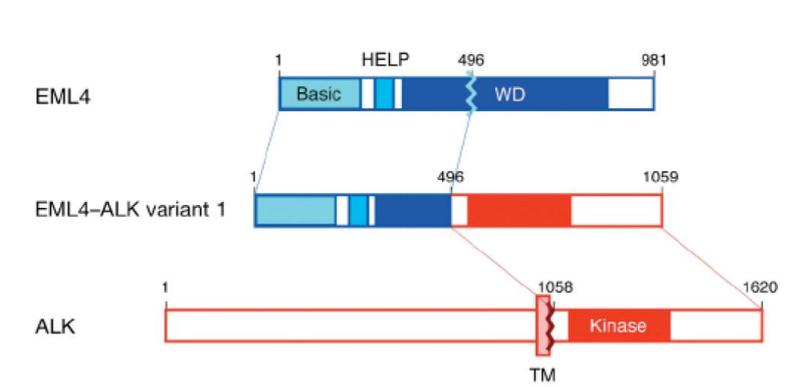


Abbildung 2: Entstehung EML4-ALK-Variante 1

Quelle: (31)

Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; EML4, *Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4*; EML4-ALK, *EML4-Anaplastic Lymphoma Kinase Fusion Gene/ Protein*.

Wirkmechanismus von Lorlatinib

Lorlatinib gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen TKI und ist ein selektiver, Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver, Zentralnervensystem (ZNS)-gängiger Inhibitor der ALK- und ROS1-Kinase (siehe Abbildung 3). Das Molekulargewicht des 12-gliedrigen Makrozyklus beträgt 406,4 g/mol. Die Hemmung der Kinaseaktivität erfolgt durch die reversible Bindung von Lorlatinib an die ATP-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinase. Dadurch wird deren Phosphorylierung verhindert und so die intrazelluläre Signalübertragung über obig beschriebene Signalwege unterbunden. Infolgedessen wird die Zellproliferation und das Tumorwachstum gehemmt (36). Lorlatinib inhibiert die Wildtyp-ALK sowie zahlreiche onkogene ALK-Varianten im niedrigen nanomolaren Bereich (siehe Abbildung 4) und weist somit eine hohe Potenz auf (37, 36). Lorlatinib ist der erste ALK-Inhibitor der dritten Generation, der neben dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits seit 2019 für die Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC nach vorheriger TKI-Behandlung zugelassen ist (38). Chemische Struktur:

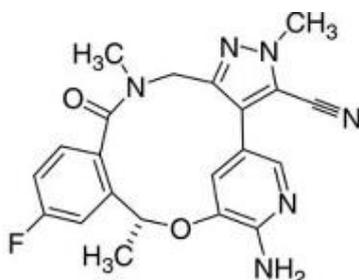
Lorlatinib (PF-06463922; (**R**)-1))

Abbildung 3: Chemische Struktur von Lorlatinib

Quelle: (39)

Pharmakokinetische Eigenschaften

Lorlatinib wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, die maximale Plasmakonzentration nach einer Einzeldosis von 100 mg wird nach 1,2 Stunden (t_{max}) erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Lorlatinib nach oraler Verabreichung beträgt 80,8 %, die Halbwertszeit 23,6 Stunden. 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 (40, 41, 38).

Zudem kann Lorlatinib die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden und weist eine gute Verfügbarkeit im ZNS auf. So wurde in präklinischen Untersuchungen eine rasche Aufnahme ins ZNS beobachtet. Darüber hinaus war Lorlatinib kein Substrat der Effluxpumpen P-Glykoprotein (P-gp) und des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP), die am aktiven Transport von Substanzen aus dem ZNS beteiligt sind (42, 39, 37). Weiterhin wird diskutiert, ob Lorlatinib selbst die Permeabilität der BHS erhöht, indem es die *Tight Junctions* (Zellkontakte zwischen den Endothelzellen der BHS) moduliert (43). In klinischen Studien betrug das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentration im Liquor zur Konzentration im Plasma (in ungebundener Form) 0,75, was ebenfalls auf eine hohe ZNS-Gängigkeit hindeutet (44, 45). Das Erreichen von therapeutischen Konzentrationen im ZNS ist Voraussetzung für die klinische Wirksamkeit in diesem Kompartiment, die nachfolgend näher diskutiert wird.

Intrakranielle Wirksamkeit

In murinen Tumormodellen wurde das Wachstum von ZNS-Metastasen durch die Gabe von Lorlatinib maßgeblich gehemmt (36). Die Ergebnisse ließen sich auch im Rahmen der klinischen Prüfung bestätigen. Bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC zeigte die Behandlung mit Lorlatinib eine bedeutsame Wirksamkeit gegenüber ZNS-Metastasen (38, 44, 46). Für therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC zeigte sich sogar ein noch eindrucksvolleres Ansprechen. In der randomisierten Phase-3-Studie B7461006 (CROWN) erreichten 71 % der Patienten mit zu Studienbeginn messbaren ZNS-Metastasen ein vollständiges intrakranielles Ansprechen mit Komplettremission der ZNS-Metastasen, 12 % ein teilweises intrakranielles Ansprechen (47, 48).

Wirksamkeit gegenüber ALK-Resistenzmutationen

Lorlatinib bietet derzeit das breiteste Wirkspektrum gegen die bisher bekannten singulären ALK-Resistenzmutationen (siehe Abbildung 4), auch gegenüber den häufigsten und schwierig zu behandelnden G1202R/del-Mutationen (49–51, 37). Bei den Resistenzmutationen wird prinzipiell zwischen *On-Target*-Mutationen (z. B. sekundäre ALK-Mutationen oder Amplifikationen des ALK-Gens) und *Off-Target*-Mutationen (z. B. Hochregulierung von *Bypass*-Signalwegen wie dem EGFR-vermittelten Signalweg) unterschieden (49). In präklinischen Studien zeigte Lorlatinib bereits *in vitro* und in Tiermodellen Aktivität gegenüber den meisten erworbenen singulären *On-Target*-ALK-Resistenzmutationen (37, 36, 49). Die Wirksamkeit konnte schließlich auch in klinischen Studien bestätigt werden (45).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Neben den singulären ALK-Resistenzmutationen existieren sogenannte „Compound-Mutationen“, bei denen verschiedene Mutationen akkumulieren. *Compound-Mutationen* wurden bei therapierefraktären Patienten nachgewiesen, die eine sequentielle Therapie mit ALK-Inhibitoren verschiedener Generationen erhalten hatten (52, 49). Man geht davon aus, dass durch den sequentiellen Einsatz von TKI über mehrere Therapielinien hinweg ein Selektionsdruck entsteht, der zur Entstehung der hochresistenten *Compound-Mutationen* führen kann (53). Obwohl viele Patienten mit singulären Mutationen erfolgreich mit Lorlatinib behandelt werden können, ist Lorlatinib mit Ausnahme der Doppelmutante D1203N+E1210K gegenüber *Compound-Mutationen* nur eingeschränkt wirksam (54, 49).

Die unterschiedliche Wirksamkeit der bisher verfügbaren TKI bei unterschiedlichen Resistenzmutationen ist in Abbildung 4 dargestellt, wobei eine mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) ≤ 50 nmol/L einer hohen Wirksamkeit entspricht (49).

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

$IC_{50} \leq 50$ nmol/L

$IC_{50} > 50 < 200$ nmol/L

$IC_{50} \geq 200$ nmol/L

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

Quelle: (49)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; EML4, *Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4*; EML4-ALK, *EML4-Anaplastic Lymphoma Kinase Fusion Gene/ Protein*; IC₅₀, Mittlere inhibitorische Konzentration; L, Liter; ND, *not determined*; nmol, Nanomol.

Rationale für den Einsatz von Lorlatinib in der Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC

Aufgrund der guten Wirksamkeit gegenüber singulären Mutationen erscheint es plausibel, dass unter Therapie mit Lorlatinib das Auftreten singulärer Mutationen verhindert werden kann bzw. prä-existierende Subklone mit diesen Resistenzmutationen eliminiert werden können. Durch das Verhindern von singulären Mutationen ist die Entstehung von hochresistenten *Compound-Mutationen* im Therapieverlauf unwahrscheinlicher. Dies spricht für einen möglichst frühen Einsatz von Lorlatinib, idealerweise bereits in der Erstlinie (52, 47, 53, 55). Bisher konnte in der Erstlinientherapie mit Lorlatinib eine hohe Wirksamkeit unabhängig von der vorliegenden ALK-Fusionsvariante beobachtet werden. Das Vorliegen einer zusätzlichen TP53-Mutation, welches mit einem verkürztem Überleben von Patienten mit ALK-positivem NSCLC assoziiert ist (56, 55), hatte ebenfalls keinen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit von Lorlatinib (57). Ein möglichst früher Einsatz von Lorlatinib ist auch im Hinblick auf die gute intrakranielle Wirksamkeit bedeutsam. Beim fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC treten häufig ZNS-Metastasen auf (58, 59). Durch die Behandlung mit Lorlatinib im Zuge der Erstlinientherapie kann das Auftreten von ZNS-Metastasen möglichst lange hinausgezögert werden und das Wachstum vorhandener ZNS-Metastasen effektiv aufgehalten werden.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
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), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	nein	27.01.2022	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 Januar 2022 zugrunde gelegt.

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
Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach: <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. 	06.05.2019

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.

Es wurde die Fachinformation für Lorlatinib mit Stand Januar 2022 zugrunde gelegt.

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 Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Verfügung. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Lorlatinib beruht auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und weiteren Publikationen. Die in Tabelle 2-2 aufgeführten Pharmazentralnummern (PZN) wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Lorlatinib in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation für Lorlatinib (Lorviqua®) entnommen (Stand: Januar 2022).

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. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2019; 28(10):1563–79.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71(3):209–49.
3. Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020). J Hematol Oncol 2020; 13(1):143.
4. Chan BA, Hughes BGM. 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.
5. Hojjat-Farsangi M. Small-molecule inhibitors of the receptor tyrosine kinases: promising tools for targeted cancer therapies. Int J Mol Sci 2014; 15(8):13768–801.

6. 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.
7. Onkopedia. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC); 2021 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Lungenkarzinom; 2018 [Abgerufen am: 13.01.2022]. Abrufbar unter: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
9. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(2):175–80.
10. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res* 2008 [Abgerufen am: 03.05.2021]; 68(9):3077-80; discussion 3080. Abrufbar unter: URL: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/68/9/3077.full-text.pdf>.
11. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM et al. Therapy for Stage IV Non–Small–Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(9):1040–91.
12. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021; 152:174–84.
13. Acquaviva J, Wong R, Charest A. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase ROS in development and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1795(1):37–52.
14. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J* 2009 [Abgerufen am: 03.05.2021]; 420(3):345–61. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2708929/pdf/bj4200345.pdf>.
15. Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist* 2013; 18(7):865–75.
16. Reshetnyak AV, Murray PB, Shi X, Mo ES, Mohanty J, Tome F et al. Augmentor α and β (FAM150) are ligands of the receptor tyrosine kinases ALK and LTK: Hierarchy and specificity of ligand-receptor interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 [Abgerufen am: 05.05.2021]; 112(52):15862–7. Abrufbar unter: URL: <https://www.pnas.org/content/pnas/112/52/15862.full.pdf>.
17. Stoica GE, Kuo A, Aigner A, Sunitha I, Souttou B, Malerczyk C et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a receptor for the growth factor pleiotrophin. *J Biol Chem* 2001; 276(20):16772–9.

18. Stoica GE, Kuo A, Powers C, Bowden ET, Sale EB, Riegel AT et al. Midkine binds to anaplastic lymphoma kinase (ALK) and acts as a growth factor for different cell types. *J Biol Chem* 2002; 277(39):35990–8.
19. Kadomatsu K, Muramatsu T. Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer. *Cancer Lett* 2004; 204(2):127–43.
20. Muramatsu T. Midkine and pleiotrophin: two related proteins involved in development, survival, inflammation and tumorigenesis. *J Biochem* 2002; 132(3):359–71.
21. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(10):685–700.
22. Perez-Pinera P, Zhang W, Chang Y, Vega JA, Deuel TF. Anaplastic lymphoma kinase is activated through the pleiotrophin/receptor protein-tyrosine phosphatase beta/zeta signaling pathway: an alternative mechanism of receptor tyrosine kinase activation. *J Biol Chem* 2007 [Abgerufen am: 03.05.2021]; 282(39):28683–90. Abrufbar unter: URL: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)58600-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)58600-6/pdf).
23. Gouzi JY, Moog-Lutz C, Vigny M, Brunet-de Carvalho N. Role of the subcellular localization of ALK tyrosine kinase domain in neuronal differentiation of PC12 cells. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 24):5811–23.
24. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, Cupples R, Bucay N, Arakawa T et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* 1997; 14(4):439–49.
25. Mossé YP, Wood A, Maris JM. Inhibition of ALK signaling for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2009 [Abgerufen am: 04.05.2021]; 15(18):5609–14. Abrufbar unter: URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/18/5609.full-text.pdf>.
26. Roskoski R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacol Res* 2013 [Abgerufen am: 04.05.2021]; 68(1):68–94. Abrufbar unter: URL: <http://www.brimr.org/Reprints/141.pdf>.
27. Cao Z, Gao Q, Fu M, Ni N, Pei Y, Ou W-B. Anaplastic lymphoma kinase fusions: Roles in cancer and therapeutic perspectives. *Oncol Lett* 2019 [Abgerufen am: 04.05.2021]; 17(2):2020–30. Abrufbar unter: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341817/pdf/ol-17-02-2020.pdf>.
28. Jiang B-H, Liu L-Z. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Adv Cancer Res* 2009; 102:19–65.
29. Morris SW, Naeve C, Mathew P, James PL, Kirstein MN, Cui X et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene* 1997; 14(18):2175–88.
30. Ou S-HI, Zhu VW, Nagasaka M. Catalog of 5' Fusion Partners in ALK-positive NSCLC Circa 2020. *JTO Clinical and Research Reports* 2020; 1(1):100015.

31. 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.
32. Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011 [Abgerufen am: 04.05.2021]; 17(8):2081–6. Abrufbar unter: URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/8/2081.full-text.pdf>.
33. Wu W, Haderk F, Bivona TG. Non-Canonical Thinking for Targeting ALK-Fusion Onco-Proteins in Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2017; 9(12):1–18.
34. Rosenbaum JN, Bloom R, Forys JT, Hiken J, Armstrong JR, Branson J et al. Genomic heterogeneity of ALK fusion breakpoints in non-small-cell lung cancer. *Mod Pathol* 2018 [Abgerufen am: 05.05.2021]; 31(5):791–808. Abrufbar unter: URL: <https://www.nature.com/articles/modpathol2017181.pdf>.
35. Shaw AT, Hsu PP, Awad MM, Engelman JA. Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(11):772–87.
36. Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q, West M 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.
37. Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, Brooun A, Burke BJ, Collins MR et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)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. *J Med Chem* 2014; 57(11):4720–44.
38. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Stand der Information: Januar 2022; 2022 [Abgerufen am: 01.02.2022]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022462>.
39. Collier TL, Normandin MD, Stephenson NA, Livni E, Liang SH, Wooten DW et al. Synthesis and preliminary PET imaging of 11C and 18F isotopologues of the ROS1/ALK inhibitor lorlatinib. *Nat Commun* 2017; 8:15761.
40. Nagasaka M, Ge Y, Sukari A, Kukreja G, Ou S-HI. A user's guide to lorlatinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 151:102969.
41. Chen J, O'Gorman MT, James LP, Klamerus KJ, Mugundu G, Pithavala YK. Pharmacokinetics of Lorlatinib After Single and Multiple Dosing in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Global Phase I/II Study. *Clin Pharmacokinet* 2021 [Abgerufen am: 07.06.2021]; 60(10):1313–24. Abrufbar unter: URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40262-021-01015-z.pdf>.
42. Collier TL, Maresca KP, Normandin MD, Richardson P, McCarthy TJ, Liang SH et al. Brain Penetration of the ROS1/ALK Inhibitor Lorlatinib Confirmed by PET. *Mol Imaging* 2017 [Abgerufen am: 28.04.2021]; 16:1536012117736669. Abrufbar unter: URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1536012117736669>.

43. Chen W, Jin D, Shi Y, Zhang Y, Zhou H, Li G. The underlying mechanisms of lorlatinib penetration across the blood-brain barrier and the distribution characteristics of lorlatinib in the brain. *Cancer Med* 2020 [Abgerufen am: 04.05.2021]; 9(12):4350–9. Abrufbar unter: URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/cam4.3061?download=true>.
44. Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, Navarro A, Gainor JF, Thurm H et al. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol* 2020; 15(1):55–65.
45. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(12):1590–9.
46. Felip E, Shaw AT, Bearz A, Camidge DR, Solomon BJ, Bauman JR et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol* 2021 [Abgerufen am: 27.05.2021]; 32(5):620–30. Abrufbar unter: URL: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2900129-0>.
47. Shaw AT, Bauer TM, Marinis F de, Felip E, Goto Y, Liu G et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(21):2018–29.
48. Solomon B, Bauer TM, Marinis F de, Felip E, Goto Y, Liu G et al. Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the phase III CROWN study. *Annals of Oncology* 2020 [Abgerufen am: 14.04.2021]; 31:S1180-S1181. Abrufbar unter: URL: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942364-6>.
49. 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.
50. Naito T, Shiraishi H, Fujiwara Y. Brigatinib and lorlatinib: their effect on ALK inhibitors in NSCLC focusing on resistant mutations and central nervous system metastases. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51(1):37–44.
51. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin C-C, Soo RA et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(16):1370–9.
52. Yoda S, Lin JJ, Lawrence MS, Burke BJ, Friboulet L, Langenbucher A et al. Sequential ALK Inhibitors Can Select for Lorlatinib-Resistant Compound ALK Mutations in ALK-Positive Lung Cancer. *Cancer Discov* 2018; 8(6):714–29.
53. Dagogo-Jack I, Rooney M, Lin JJ, Nagy RJ, Yeap BY, Hubbeling H et al. Treatment with Next-Generation ALK Inhibitors Fuels Plasma ALK Mutation Diversity. *Clin Cancer Res* 2019 [Abgerufen am: 27.05.2021]; 25(22):6662–70. Abrufbar unter: URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/25/22/6662.full.pdf>.

54. Okada K, Araki M, Sakashita T, Ma B, Kanada R, Yanagitani N et al. Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance. *EBioMedicine* 2019; 41:105–19.
55. Zhang SS, Nagasaka M, Zhu VW, Ou S-HI. Going beneath the tip of the iceberg. Identifying and understanding EML4-ALK variants and TP53 mutations to optimize treatment of ALK fusion positive (ALK+) NSCLC. *Lung Cancer* 2021; 158:126–36. Abrufbar unter: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500221004396>.
56. Aisner DL, Sholl LM, Berry LD, Rossi MR, Chen H, Fujimoto J et al. The Impact of Smoking and TP53 Mutations in Lung Adenocarcinoma Patients with Targetable Mutations-The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC2). *Clin Cancer Res* 2018 [Abgerufen am: 07.06.2021]; 24(5):1038–47. Abrufbar unter: URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/24/5/1038.full.pdf>.
57. Bearz A, Martini J-F, Jassem J, Kim S-W, Chang G-C, Shaw A et al. Efficacy of Lorlatinib in Treatment-Naïve Patients (Pts) With ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Relation to EML4-ALK Variant Type and ALK Mutations: AACR Annual Meeting; 2021.
58. Aldea M, Besse B, Hendriks LEL. ALK Inhibitors in ALK-positive NSCLC with Central Nervous System Metastases. *European Oncology & Haematology* 2020 [Abgerufen am: 20.05.2021]; 16(1):18. Abrufbar unter: URL: https://touchoncology.com/wp-content/uploads/sites/2/2020/08/touchONC_EU_16.1_p18-21.pdf.
59. Ernani V, Stinchcombe TE. Management of Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2019; 15(11):563–70.