

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ceritinib (Zykadia<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.06.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2.....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1 Schematische Darstellung einiger ALK-Fusionsproteine beim NSCLC. Insgesamt wurden mehr als 20 EML4-ALK Varianten und drei weitere ALK- Fusionspartner (TFG, KIF5B und KLC1) identifiziert. (Quelle: Shaw et al. 2013).....	6
Abbildung 2 Molekulare Struktur des ALK-Inhibitors Ceritinib (Quelle: Marsilje et al. 2013). .....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
PZN	Pharmazentralnummer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
NSCLC	„Non-small cell lung cancer“, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
ZNS	Zentrales Nervensystem
TS	Thymidylatsynthase
DHFR	Dihydrofolatreduktase
GARFT	Glycinamidribonucleotidformyltransferase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
IR	Insulin Rezeptor
IGF-1R	Insulin-like Growth Factor Receptor
ROS 1	c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS1)

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ceritinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Zykadia®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE28</b>

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11095759	EU/1/15/999/001	150 mg	150 Hartkapseln

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ceritinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des vorbehandelten, fortgeschrittenen, Anaplastische Lymphomkinase positiven, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Die Anaplastische Lymphomkinase (ALK) ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, deren Rezeptor zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört. (1, 2). Die ALK-Mutation beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) wurde 2007 erstmals identifiziert (3). Meist liegt eine Fusion der Gene von ALK mit EML4 (Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4) vor, jedoch sind auch andere Fusionspartner möglich, aus denen verschiedene Fusionsproteine entstehen können (Abbildung 1).

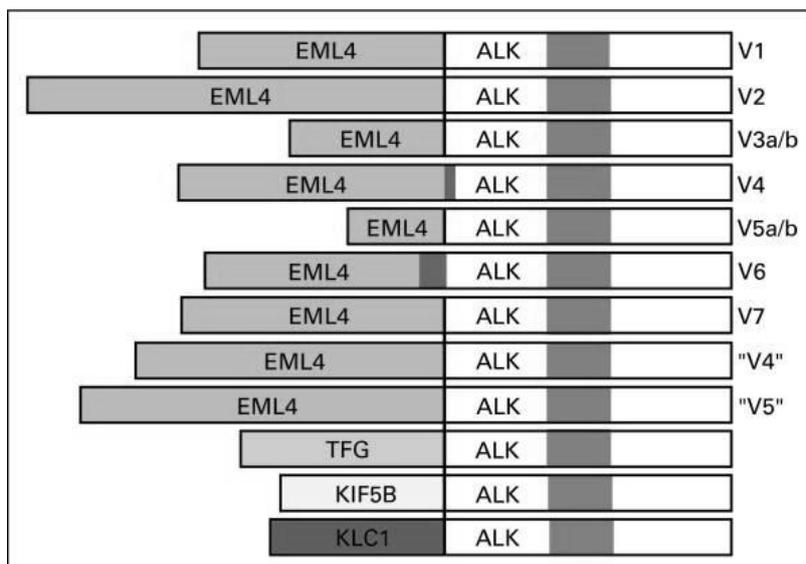


Abbildung 1 Schematische Darstellung einiger ALK-Fusionsproteine beim NSCLC. Insgesamt wurden mehr als 20 EML4-ALK Varianten und drei weitere ALK-Fusionspartner (TFG, KIF5B und KLC1) identifiziert. (Quelle: Shaw et al. 2013)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei der EML4-ALK-Fusion fusioniert das 3'-Ende des EML4-Gens mit einem 5'-Ende des ALK-Gens. Es resultiert ein Fusionsprotein, dessen N-Terminus Teile von EML4 umfasst, während der C-Terminus die gesamte intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne der ALK enthält und sich unter Kontrolle des EML4 Promotors befindet. Es kommt zur onkogenen ALK-Aktivierung und Verstärkung der nachfolgenden Signaltransduktion, die zu einer unkontrollierten Zellproliferation und einer Hemmung der Apoptose führt. (3, 4) Die Häufigkeit der ALK-Mutation im NSCLC liegt bei etwa 2-7% (5).

Ceritinib (LDK378) ist ein oraler, hochspezifischer und hochpotenter ALK-Inhibitor der zweiten Generation. Die molekulare Formel von Ceritinib lautet C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>ClS. Das Molekulargewicht beträgt 558,14 g/Mol. Ceritinib wird chemisch als 5-Chloro-N4-[2-[(1-methylethyl)sulfonyl]phenyl]-N2-[5-methyl-2-(1-methylethoxy)-4-(4-piperidiny)phenyl]-2,4-pyrimidindiamin beschrieben (Abbildung 2).

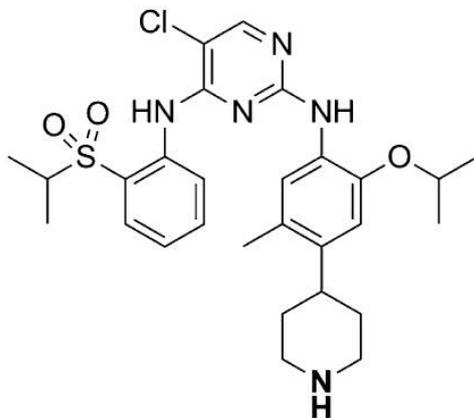


Abbildung 2 Molekulare Struktur des ALK-Inhibitors Ceritinib (Quelle: Marsilje et al. 2013).

Ceritinib bindet in klinisch relevanten Konzentrationen an den ALK-Rezeptor, den Insulin-like Growth Factor Receptor 1 (IGF-1R), den Insulin-Rezeptor (IR) und ROS1. In einem biochemischen Versuch mit 36 Proteinkinasen zeigte sich, dass Ceritinib neben der ALK nur den IR und den IGF-1R mit einer IC<sub>50</sub> < 1 µM hemmt und beide mit einer um den Faktor 50 reduzierten Potenz im Vergleich zur ALK-Inhibition (IR: IC<sub>50</sub> = 7 nM und IGF-1R: IC<sub>50</sub> = 8 nM). (6)

Über die Ceritinib-vermittelte Inhibition der Autophosphorylierung der ALK wird die ALK-abhängige Signaltransduktion und damit das Wachstum von ALK-aktivierten Tumorzellen gehemmt. Präklinische Daten zeigen, dass Ceritinib bei einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag bzw. 50 mg/kg/Tag im Xenograft-Maus-Modell bei ALK-mutierten NSCLC-Zellen (NCI-H2228) zu einer kompletten Tumorremission führt. Die Tumorremission konnte nach einer 14-tägigen Behandlung mit 50 mg/kg/Tag Ceritinib (diese Exposition entspricht etwa dem

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1,6-fachen der empfohlenen Dosierung beim Menschen mit 750 mg/Tag) über vier Monate lang aufrechterhalten werden. (7)

Darüber hinaus hat Ceritinib eine starke und nachhaltige anti-proliferative Aktivität bei Tumorzellen, die eine Crizotinib-Resistenz aufweisen. Die Aktivität von Ceritinib bei Crizotinib-resistenten ALK-Mutationen wurde in einem Panel mit Crizotinib-resistenten Zelllinien getestet, die Tumorbiopsien entstammten. Die Wirksamkeit von Ceritinib bei Crizotinib-resistenten Zellen war unterschiedlich hoch und niedriger als bei ALK-Wildtyp-Zellen. Im Zellversuch (Ba/F3-Modell) zeigte Ceritinib hohe Wirksamkeit gegenüber den Mutationen L1196M, G1269A, S1206Y und I1171T. Die L1196M-Mutation ist die häufigste und bedeutendste Mutation, die für eine Resistenz gegenüber Crizotinib verantwortlich ist (7). Hierbei ist bemerkenswert, dass Ceritinib im Rahmen der Phase-I-Studie auch bei humanen Tumoren zur Reduktion der Tumormasse führte, die eine Mutation aufwiesen, gegenüber der Ceritinib im Zellversuch nur geringe Wirksamkeit zeigte. (8)

*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.*

In der Indikation NSCLC sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Afatinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin. Da ALK-positive Tumore in der Regel EGFR-negativ sind kommen Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib), für die Patienten nicht in Betracht. Im Folgenden wird der Wirkmechanismus von Ceritinib mit dem Wirkmechanismus des ersten und bisher einzigen zugelassen ALK-Inhibitors Crizotinib verglichen. Weiterhin erfolgt ein Vergleich mit den Wirkmechanismen von Docetaxel und Pemetrexed als bedeutsamste Vertreter der Chemotherapeutika, da diese entsprechend der aktuellen Leitlinien als Chemotherapie der Wahl für die Zweitlinientherapie des ALK-positiven NSCLC gelten.

### Crizotinib

Crizotinib ist der erste ALK-Inhibitor, der für die Therapie des ALK-positiven NSCLC zugelassen wurde. Präklinische Daten zeigen, dass die ALK-Inhibition mit Ceritinib etwa 20-fach stärker ist im Vergleich zu Crizotinib: IC<sub>50</sub> von 0,15 nM für Ceritinib versus 3 nM für Crizotinib (7). Darüber hinaus hat Ceritinib eine höhere Bindungsaffinität zum ALK-Rezeptor und inhibiert diesen somit deutlich spezifischer als Crizotinib. Insbesondere die für Crizotinib charakteristische c-MET-Inhibition findet unter Ceritinib nicht statt (IC<sub>50</sub> von 3200 nM für Ceritinib und 8 nM für Crizotinib).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Klinische Daten zeigen eine signifikante Wirksamkeit von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (9, 10). Jedoch kommt es meist innerhalb eines Jahres zur Resistenzentwicklung (11, 12). Die hohe Wirksamkeit von Ceritinib bei Crizotinib-resistenten Patienten wurde im Rahmen von klinischen Studien nachgewiesen (8) und ist in Modul 4 dargestellt.

Die klinische Wirksamkeit von Crizotinib auf ZNS-Metastasen ist derzeit nicht ausreichend belegt (13, 14), wohingegen Ceritinib im Rahmen von klinischen Studien eine gute Wirksamkeit bei intrakraniellen Tumorherden gezeigt hat (siehe Modul 4, Endpunkt „objektive intrakranielle Ansprechrate“).

Das Wirkprinzip der zielgerichteten ALK-Inhibition von Ceritinib unterscheidet sich grundsätzlich von dem der unspezifisch wirkenden Chemotherapeutika. Den nachfolgend beschriebenen unspezifischen Therapieoptionen für das ALK-positive NSCLC ist gemeinsam, dass sie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit der spezifischen ALK-Inhibition unterlegen sind (10).

Docetaxel

Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer unspezifischen Beeinflussung des Zellzyklus beruht. Docetaxel zerstört das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist. Die zytostatische Wirksamkeit von Docetaxel beruht auf der Bindung an den Mikrotubuli-Apparat, was zur Stabilisierung der Mikrotubuli führt und damit die Mitose in der Zelle blockiert. Von dieser Wirkung sind alle Zellen betroffen. Tumorzellen reagieren verstärkt auf Docetaxel, da diese eine gesteigerte Proliferationsaktivität aufweisen. Die unspezifische Wirkung von Docetaxel zeigt sich insbesondere in Form seiner unerwünschten Effekte, wie z.B. der Entstehung einer Myelosuppression mit Neutropenie. (15)

Pemetrexed

Pemetrexed ist ein antineoplastisches Antifolat, das folsäureabhängige metabolische Prozesse, die für die Zellreplikation notwendig sind, unterbricht. Aufgrund der in der Regel höheren Zellteilungsrate in Tumoren reagieren diese empfindlicher auf die Wirkung von Antifolaten als die meisten anderen Körpergewebe.

Pemetrexed blockiert die Thymidylatsynthase (TS), die Dihydrofolatreduktase (DHFR) und die Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT), die folatabhängige Schlüsselenzyme der de novo Biosynthese von Thymidin und Purinnucleotiden sind. Durch die Inhibition der Thymidin- bzw. Purinsynthese stehen diese für die DNA-Replikation nicht mehr als Bausteine zur Verfügung. Die Zellproliferation wird gehemmt, wovon insbesondere das Tumorgewebe betroffen ist.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pemetrexed wird zunächst in die Zellen transportiert und dort durch das Enzym Folypolyglutamatsynthase in wirksamere Polyglutamatformen überführt. Diese akkumulieren in der Zelle und inhibieren TS und GARFT noch stärker. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der in Tumorzellen stattfindet und in geringerem Maße auch in normalen Zellen. (16, 17)

Die Zulassung von Pemetrexed beim NSCLC ist auf die Entität der Nicht-Plattenepithel-Karzinome limitiert, da sich für diese Patientengruppe ein Überlebensvorteil für Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin gegenüber Cisplatin/Gemcitabine gezeigt hat (18).

## 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des vorbehandelten, fortgeschrittenen, Anaplastische Lymphomkinase(ALK) positiven, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	nein	06.05.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Novartis. Fachinformation Zykadia®. Stand: Mai 2015

### 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*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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.*

Die verwendete Literatur wurde mittels einer Schlagwort-Suche in der Datenbank Medline auf [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org) und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

### 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. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263(5151):1281-4.
2. 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.
3. 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.
4. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(8):1105-11.
5. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013;137(6):828-60.
6. Marsilje TH, Pei W, Chen B, Lu W, Uno T, Jin Y, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulf onyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *Journal of medicinal chemistry*. 2013;56(14):5675-90.
7. Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer discovery*. 2014;4(6):662-73.
8. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(26):2537-9.
9. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):1011-9.
10. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;368(25):2385-94.
11. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Science translational medicine*. 2012;4(120):120ra17.
12. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell

lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(5):1472-82.

13. Chun SG, Choe KS, Iyengar P, Yordy JS, Timmerman RD. Isolated central nervous system progression on Crizotinib: an Achilles heel of non-small cell lung cancer with EML4-ALK translocation? *Cancer biology & therapy*. 2012;13(14):1376-83.

14. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(15):e443-5.

15. Aventis. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml. Stand: Juli 2013. 2013.

16. Lilly. Fachinformation ALIMTA®. Stand: November 2012. 2012.

17. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res*. 1997;57(6):1116-23.

18. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The oncologist*. 2009;14(3):253-63.