

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.04.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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 .....	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	21
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	22

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01X: Andere antineoplastische Mittel Stand: 14.03.2017.....	11
Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BC: Pyrimidin-Analoga Stand: 14.03.2017 .....	11
Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BA: Folsäure-Analoga Stand: 14.03.2017 .....	12
Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CA: Vinka-Alkaloide und Analoga Stand: 14.03.2017 .....	12
Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane Stand: 14.03.2017 .....	13
Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CB: Podophyllotoxin-Derivate Stand: 14.03.2017.....	13
Tabelle 2-9: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01AA: Stickstofflost-Analoga Stand: 14.03.2017.....	14
Tabelle 2-10: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DC: Andere zytotoxische Antibiotika, Stand: 14.03.2017 .....	14
Tabelle 2-11: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klassen L01XC und L01XE: Monoklonale Antikörper und Proteinkinase-Inhibitoren, Stand: 14.03.2017 .....	15
Tabelle 2-12: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	20
Tabelle 2-13: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	21

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Darstellung der EML4-ALK Translokation modifiziert nach Soda et al. [13] .....	7
Abbildung 2: Lage des Alectinib-Moleküls in der ATP-Bindungsdomäne der Tyrosinkinase ALK [21] .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1151Tins	Insertion von Threonin an Position 1151
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
ALK-TKI	ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATC-Klasse	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klasse
ATP	Adenosintriphosphat
C1156Y	Punktmutation Cystein anstelle von Thyrosin an Position 1156
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EGFR-TK	EGFR-Tyrosinkinase
EGFR-TKI	EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-Like 4
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)
G1202R	Punktmutation Glycin anstelle von Arginin an Position 1202
G1269A	Punktmutation Glycin anstelle von Alanin an Position 1269
G2	Gap-Phase 2 (Zellzyklus-Interphase 2)
IB	Investigator's Brochure
IHC	Immunhistochemie
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
L1152R	Punktmutation Leucin anstelle von Arginin an Position 1152
L1196M	Punktmutation Leucin anstelle von Methionin an Position 1196
M4	Modul 4
MK	Midkine
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
P-gp	P-Glykoprotein
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1/2	Programmed Cell Death Ligand 1/2

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor-Rezeptor (Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)
PTN	Pleiotrophin
PZN	Pharmazentralnummer
RET	Rearranged During Transfection
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
ROS	Reactive Oxygen Species-Tyrosinkinase
S	Synthesephase
S1206Y	Punktmutation Serin anstelle von Thyrosin an Position 1206
T790M	Punktmutation Threonin anstelle von Methionin an Position 790
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	VEGF Receptor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Alectinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Alecensa®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE36</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.*

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11287648	EU/1/16/1169/001	150 mg je Hartkapsel	Packung mit 224 Hartkapseln (4 Packungen mit je 56 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.

Die anaplastische Lymphomkinase (ALK) ist eine Tyrosinkinase und hat ein Molekulargewicht von 177 Kilodalton. ALK ist ein membrangebundenes Protein mit einer extrazellulären Domäne, einer kurzen Transmembranregion gefolgt von einer 254 Aminosäuren langen Kinasedomäne. ALK kodiert eine Rezeptor-Tyrosinkinase und gehört zur Subfamilie der Insulinrezeptoren. [1-3] Das ALK-Gen ist auf dem menschlichen Chromosom 2 lokalisiert. [1] ALK-vermittelte Signalwege sind in die Entwicklungsregulierung des entstehenden Zentralnervensystems (ZNS) involviert. [2-4] ALK wird jedoch auch teilweise im ZNS Erwachsener exprimiert. Es wurde berichtet, dass ALK durch Bindung der Faktoren Midkine (MK) oder Pleiotrophin (PTN) zur Dimerisation angeregt wird, welche dann zur Autophosphorylierung und weiter zur Aktivierung intrazellulärer Signalwege führt. [4] Diese Signalwege bewirken einerseits die Proliferation und andererseits das Überleben der Zelle durch Apoptose-Hemmung. [2, 3, 5-12]

Ein durch ALK-Translokation entstandenes Fusionsprotein wurde erstmals im Zusammenhang mit anaplastischen großzelligen Non-Hodgkin-Lymphomen beschrieben. [1] Beim sogenannten ALK-positiven NSCLC hat eine Translokation im ALK-Gen auf Chromosom 2 mit Bildung eines Fusionsgens stattgefunden. Diese Translokation führt zu einer strukturellen Änderung des Chromosoms und zur Expressierung eines ALK-Fusionsproteins. [4, 13, 14] Fusionen können zwischen ALK und verschiedenen anderen Genen auftreten. Am häufigsten kommt es zur Fusion des ALK-Gens mit dem EML4-Gen (Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4), d. h. zu einem Austausch bestimmter Genabschnitte zwischen den beiden Fusionspartnern (siehe Abbildung 1). Dabei sind die Bruchpunkte im Exon 20 des ALK-Gens weitgehend konstant und befinden sich außerhalb der Tyrosinkinase-Domäne. [13, 14] Im EML4-Gen sind die Bruchpunkte hingegen variabel, so dass verschiedene Varianten des Fusionsproteins entstehen können. [13-16]

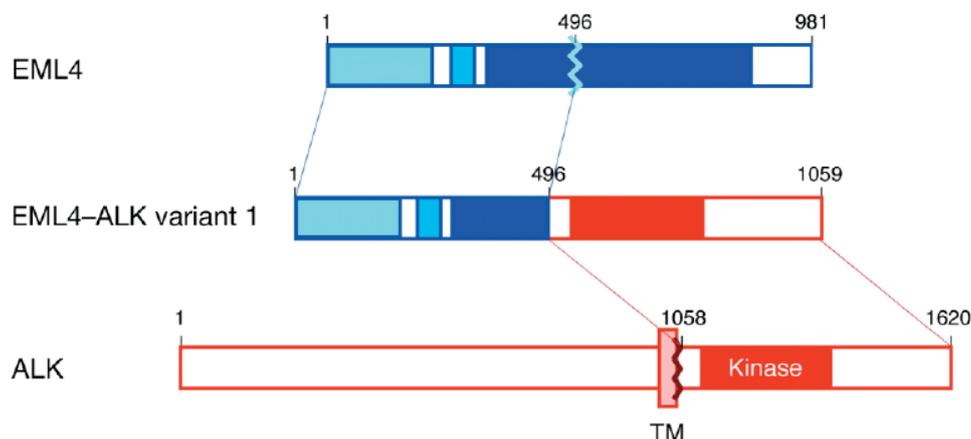


Abbildung 1: Schematische Darstellung der EML4-ALK Translokation modifiziert nach Soda et al. [13]

Das EML4-ALK-Fusionsprotein hat keine transmembrane ALK-Domäne. [13] Nach Dimerisierung des Fusionsproteins kommt es durch Autophosphorylierung zur Ligandenunabhängigen Aktivierung von EML4-ALK. [6-10, 13] Damit werden diejenigen intrazellulären Signalkaskaden ausgelöst, die eine Zellproliferation und das Überleben der Zelle bewirken. Eine ALK-Inhibition verhindert diese Autophosphorylierung.

### Wirkmechanismus von Alectinib

In Tiermodellen konnte durch eine Inhibition von ALK bei ALK-positiven Karzinomen die Wiederherstellung der Apoptose, die Inhibition des Tumorzellwachstums und der Tumorzellproliferation und letztendlich der Krebszelluntergang gezeigt werden. [15] 2007 identifizierten japanische Forscher das Onkogen ALK in einer Subgruppe von NSCLC-Patienten [14], die später mit etwa 5 % der NSCLC-Patienten beziffert wurde. [17, 18] ALK kommt im gesunden Lungengewebe nicht vor. [1-3] Die ALK-Fusionsproteine induzieren durch die konstitutive Aktivierung der Tyrosinkinase das Tumorwachstum. Eine spezifische Bindung von ALK-Inhibitoren an diese Domäne führt zu einer Blockade und einer Unterbrechung der nachfolgenden Signalkaskaden. [13] Crizotinib wurde 2012 als erster ALK-Inhibitor durch die EMA zugelassen.

Der ALK-Inhibitor Alectinib ist ein oral wirksamer, niedrigmolekularer, kompetitiver und selektiver ALK-Inhibitor der zweiten Generation sowie ein Inhibitor der Tyrosinkinase „Rearranged during transfection“ (RET) [19] Die molekulare Formel von Alectinib lautet  $C_{30}H_{35}ClN_4O_2$  (siehe auch Abbildung 2). Das relative Molekulargewicht beträgt 519.08 g/mol. Gemäß IUPAC Nomenklatur handelt es sich bei Alectinib um das Molekül 9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl) piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilhydrochlorid. [20]

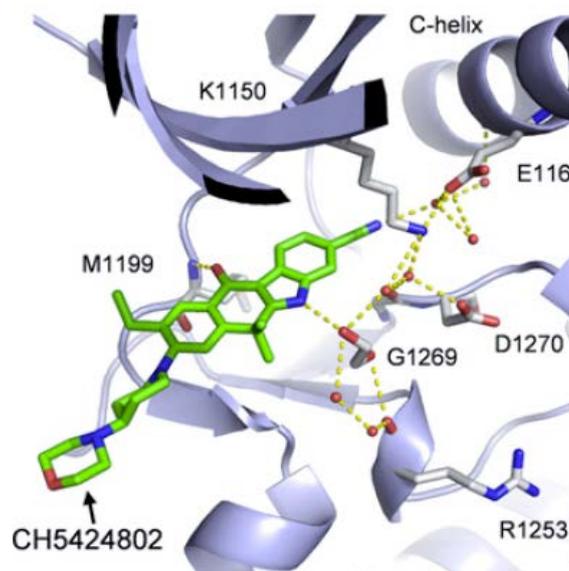


Abbildung 2: Lage des Alectinib-Moleküls in der ATP-Bindungsdomäne der Tyrosinkinase ALK [21]

In präklinischen Modellen konnte gezeigt werden, dass Alectinib zum einen bei Maus-Xenograft-Versuchen eine antitumorale Aktivität auch gegen Crizotinib-vorthherapierte ALK-positive Zellen zeigt sowie zum anderen eine längere tumorwachstums-reduzierende Wirkung als Crizotinib aufweist. [22] Klinische Daten bestätigen die Wirksamkeit von Alectinib bei Patienten, die noch nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden und Patienten, die bereits Crizotinib erhalten haben. [23, 24]

Alectinib passiert die Blut-Hirn-Schranke und wird – im Gegensatz zu Crizotinib und Ceritinib – nicht durch den Efflux-Transporter Glykoprotein P (P-gp) beeinflusst. [25] Für Ceritinib ist auch ein zerebraler Efflux-Mechanismus durch das Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP) bekannt, für welches Alectinib in vitro ein Inhibitor ist. [26] Somit wird Alectinib nicht aktiv aus dem ZNS ausgeschleust und ist in der Zerebrospinalflüssigkeit verfügbar. Alectinib hat ein hohes ZNS-Plasma-Verhältnis. [20, 25, 27-29] Alectinib ist systemisch und zerebral wirksam. [30, 31]

Die Wirksamkeit von ALK-Inhibitoren kann durch vier bisher bekannte Mechanismen eingeschränkt werden:

1. sekundäre ALK-Mutationen,
2. weitere Onkogene,
3. Gen-Amplifikation und
4. eher selten durch histologische Transformation. [32, 33]

Beim ALK-positiven NSCLC ist ein wesentlicher Resistenzmechanismus vergleichbar demjenigen beim NSCLC mit mutationspositivem Epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). So wurden bei Sekundärmutationen des EGFR, wie beispielsweise T790M Mutationen, Resistenzen gegen Erlotinib und Gefitinib gefunden. Für das ALK-positive NSCLC bei Crizotinib-Resistenz wurde die ALK Mutation L1196M, oder auch Genamplifikationen, wie z.B. bei Crizotinib-Resistenz eine EML4-ALK Amplifikation nachgewiesen. [18, 32, 34, 35] Man weiß heute, dass ALK-positive NSCLC-Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, typischerweise innerhalb eines Jahres einen Progress erleiden. Von diesen progredienten Patienten hat etwa die Hälfte einen ZNS-Progress. [36, 37]

Alectinib ist im Gegensatz zu Crizotinib unter anderem bei den Sekundärmutationen des ALK-Gens L1152P/R, C1156Y/T, F1174L/C oder auch L1196M wirksam, während hier Crizotinib resistent ist. [38] Die systemische Wirksamkeit auch bei Sekundärmutationen und die gute ZNS-Gängigkeit sind die Grundlage für die Wirkung von Alectinib nach dem Versagen einer Therapie mit Crizotinib.

---

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.*

Für die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC sind

- a) Zytostatika
- b) monoklonale Antikörper und
- c) Proteinkinase-Inhibitoren zugelassen.

Zu a) Wirkmechanismen nicht zielgerichteter Therapien (Zytostatika)

Zur Chemotherapie fortgeschrittener Lungenkarzinome sind zytostatisch wirksame Substanzen aus den ATC-Klassen Stickstofflost-Analoga, Folsäure-Analoga, Pyrimidin-Analoga, Vinka-Alkaloide und Analoga, Podophyllotoxinderivate, Taxane, andere zytotoxische Antibiotika sowie andere zytotoxische Mittel zugelassen.

Der Wirkmechanismus von Zytostatika ist unspezifisch zytotoxisch und betrifft sämtliche sich teilende Zellen. Ziel ist die Störung bzw. Unterbindung der Zellteilung und die Apoptose der neuen, nicht lebensfähigen Zellen. Die antitumorale Wirksamkeit ergibt sich aus den unterschiedlichen Teilungsraten entarteter und normaler Zellen. Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkansätzen werden beim NSCLC häufig in Kombination in der Erstlinientherapie eingesetzt. Als Einzelsubstanz können Zytostatika in der Zweitlinie oder in späteren Therapielinien, in Kombination mit zielgerichteten Therapien oder bei Patienten mit eingeschränktem Performance-Status eingesetzt werden.

Grundsätzlich liegen bei (vorbehandelten) ALK-positiven Patienten (analog zu den Befunden bei Patienten, die einen mutationspositiven EGFR aufweisen) die Ansprechraten unter Zytostatika-Therapie deutlich niedriger als bei einer gegen den onkogenen Treiber zielenden Therapie. [39]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01X: Andere antineoplastische Mittel  
Stand: 14.03.2017

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
<b>Andere Antineoplastische Mittel; Platinverbindungen (L01XA)</b>			
Cisplatin	Cisplatin medac®	„Fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome“ [40]	L01XA01
Carboplatin	Carboplatin-GRY®	„Fortgeschrittenes NSCLC; bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie“ (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) [41]	L01XA02

Die Platinderivate **Cisplatin** und **Carboplatin** (Carboplatin zwar im Rahmen einer Off-Label-Indikation: fortgeschrittenes NSCLC [41], jedoch als möglicher Standard of Care genutzt) unterscheiden sich untereinander primär in Wirkstärke und Toxizität. Die anorganischen Schwermetallkomplexe binden einerseits direkt an diverse Makromoleküle. Platinderivate binden grundsätzlich an alle Basen, bevorzugt jedoch an Guanin und Adenin. Die Bindung an RNA ist stärker als an DNA und an Proteine. Die zytotoxische Wirkung wird hauptsächlich durch Nukleinsäure-Monostrang-Addukte ausgelöst, die Adenin und Guanin untereinander vernetzen sowie durch die Ausbildung von Quervernetzungen („crosslinks“). Obwohl diese quantitativ nur ca. 5 % aller DNA-Addukte ausmachen, gelten sie als Hauptursache der zytotoxischen Wirkung. [40, 42]

Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BC: Pyrimidin-Analoga  
Stand: 14.03.2017

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
<b>Pyrimidin-Analoga (L01BC)</b>			
Gemcitabin	Gemzar®	„Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.“ [43]	L01BC05

Pyrimidin-Analoga wie **Gemcitabin** werden anstelle der Pyrimidinbasen Cytosin, Uracil und Thymin in DNA und RNA eingebaut und führen zu Strangabbrüchen, da die Synthese nicht weitergeführt werden kann. [43]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BA: Folsäure-Analoga  
Stand: 14.03.2017

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
<b>Folsäureanaloga (L01BA)</b>			
Pemetrexed	Alimta®	<p>„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.</p> <p>ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.</p> <p>ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.“ [44]</p>	L01BA04

Der Folsäureantagonist **Pemetrexed** hemmt an mehreren Stellen folsäureabhängige metabolische Schlüsselenzyme, die für die Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden notwendig sind, darunter Thymidylatsynthase, Dihydrofolatreduktase und Glycinamid-ribonucleotidformyltransferase. Pemetrexed ist aufgrund der klinischen Datenlage nicht für die Therapie des NSCLC vom Typ Plattenepithelkarzinom zugelassen. [44]

Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CA: Vinka-Alkaloide und Analoga  
Stand: 14.03.2017

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
<b>Vinka-Alkaloide und Analoga (L01CA)</b>			
Vindesin	Eldisine®	„Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).“ [45]	L01CA03
Vinorelbin	Navelbine®	„Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).“ [46]	L01CA04

Vinca-Alkaloide (**Vindesin**, **Vinorelbin**) sind Mitosehemmer, die durch Bindung an die Mikrotubuli die Verteilung der Chromosomenpaare auf die Tochterzellen bei der Zellteilung verhindern, wodurch es zur Apoptose der nicht lebensfähigen neuen Zellen kommt. [45, 46]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane  
Stand: 14.03.2017

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
<b>Taxane (L01CD)</b>			
Paclitaxel	PACLITAXEL ACCORD®	„PACLITAXEL ACCORD in Kombination mit Cisplatin ist indiziert für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.“ [47]	L01CD01
Docetaxel	Taxotere®	„Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom TAXOTERE ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.“ [48]	L01CD02

Die Taxane **Paclitaxel** und **Docetaxel** greifen ebenfalls an den Mikrotubuli an. Durch Steigerung der Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli und Hemmung der Depolymerisation wird das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört und die Zellteilung in der Proliferationsphase G2 gehemmt. [47, 48]

Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CB: Podophylloxin-Derivate  
Stand: 14.03.2017

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
<b>Podophylloxin-Derivate (L01CB)</b>			
Etoposid	Etopophos®	„Etopophos ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bosartiger Neubildungen angezeigt: ... Palliative Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %); ...“ [49]	L01CB01

**Etoposid** führt über eine Hemmung des synthesesrelevanten Enzyms DNA-Topoisomerase II zum Strangabbruch in den Zellzyklusphasen S und G2. In hohen Konzentrationen wirkt Etoposid auch auf ruhende Zellen zytozid. [49]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-9: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01AA: Stickstofflost-Analoga  
Stand: 14.03.2017

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
<b>Stickstofflost-Analoga (L01AA)</b>			
Ifosfamid	Holoxan®	„Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom. Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren“. [50]	L01AA06

Das Stickstofflost-Derivat **Ifosfamid** gehört zur Gruppe der Alkylanzien. Die in der Leber entstehenden aktiven Metaboliten alkylieren die Phosphodiesterbrücken der DNA, woraus Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA resultieren. [50]

Tabelle 2-10: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DC: Andere zytotoxische Antibiotika, Stand: 14.03.2017

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
<b>Andere zytotoxische Antibiotika (L01DC)</b>			
Mitomycin	Mitomycin medac®	„Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: (...) nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.“ [51]	L01DC03

**Mitomycin** ist ein aus einer Streptomyces-Art isoliertes zytostatisch wirkendes Antibiotikum. Sowohl im Serum als auch in Körperzellen wird das inaktive Prodrug zu einem trifunktionellen Alkylans aktiviert. In erster Linie wird die DNA, weniger auch die RNA, alkyliert und so die Nukleinsäuresynthese unterbunden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, welche DNA-Brüche induzieren. [51]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zu b) und c) Wirkmechanismen zielgerichteter Therapien: monoklonale Antikörper und Proteinkinase-Inhibitoren

Im Folgenden werden die zielgerichteten spezifischen Therapieoptionen nach ihrer Zielstruktur und ihrem Wirkmechanismus dargestellt.

Tabelle 2-11: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klassen L01XC und L01XE: Monoklonale Antikörper und Proteinkinase-Inhibitoren, Stand: 14.03.2017

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
<b>Monoklonale Antikörper (L01XC)</b>			
Bevacizumab	Avastin®	„Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel- Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet (siehe Abschnitt 5.1).“ [52]	L01XC07
Nivolumab	Opdivo®	„OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.“[53]	L01XC17
Pembrolizumab	Keytruda®	„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq$ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.“ [54]	L01XC18
Ramucirumab	Cyramza®	„Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.“ [55]	L01XC21
Necitumumab	Portrazza®	„Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.“ [56]	L01XC22

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
<b>Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE)</b>			
Gefitinib	Iressa®	„IRESSA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).“ [57]	L01XE02
Erlotinib	Tarceva®	<p>„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):</p> <p>Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt.</p> <p>Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line- Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.</p> <p>Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden.</p> <p>Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1).“ [58]</p>	L01XE03
Afatinib	Giotrif®	<p>„GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)- Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, nonsmall cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</li> <li>lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1).“ [59]</li> </ul>	L01XE13
Crizotinib	Xalkori®	<p>„XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische- Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“ [28]</p>	L01XE16

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC Code
Ceritinib	Zykadia®	„Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.“ [29]	L01XE28
Nintedanib	Vargatef®	„Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.“ [60]	L01XE31
Osimertinib	TAGRISSE®	„TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).“ [61]	L01XE35

### Inhibitoren des EGFR-Signalwegs

Für Tumore, die auf eine Mutation des EGFR zurückzuführen sind, stehen mit den EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) **Afatinib**, **Erlotinib**, **Gefitinib** und **Osimertinib** zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung. EGFR-TKIs sind für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation zugelassen. **Osimertinib** wurde gezielt entwickelt, um überwiegend die mutierte Form des EGFR zu inhibieren und wirkt zudem bei Vorliegen einer T790M-Resistenzmutation. Diese Mutation wird häufig nach Entwicklung einer Therapieresistenz auf eine vorangegangene EGFR-TKI-Therapie beobachtet. [61] Für **Erlotinib** und **Afatinib** (bei Afatinib nur für Plattenepithel-Histologie) besteht eine weitere Zulassung unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus. [58, 59]

Der monoklonale Antikörper **Necitumumab** blockiert den EGFR an der Ligandenbindungsstelle und verhindert dadurch die Aktivierung des Rezeptors. Necitumumab ist ausschließlich für die Behandlung des NSCLC mit Plattenepithel-Histologie zugelassen. [56]

### Angiogenese-Inhibitoren

**Bevacizumab**, **Nintedanib** und **Ramucirumab** hemmen die Vaskularisierung des Tumors. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab bindet zielgerichtet an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). [52] Nintedanib ist ein niedrigmolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor, der sowohl den VEGF-Rezeptor, als auch thrombozytäre Wachstumsfaktorrezeptoren (Platelet-derived growth factor receptor, PDGFR  $\alpha$  und  $\beta$ ) und Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptoren (FGFR 1-3) blockiert. [60] Ramucirumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen VEGFR2 richtet. Durch Blockade von VEGFR2 werden eine Bindung von VEGF, die Aktivierung von

VEGFR2 durch Dimerisierung sowie die Aktivierung der nachfolgenden Angiogenese-relevanten Signalkaskaden verhindert. [55]

### Checkpoint-Inhibitoren

Der monoklonale Antikörper **Nivolumab** bindet an den von T-Zellen exprimierten Programmed Death-1- (PD-1)-Rezeptor und blockiert dessen Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität und limitiert diese nach Aktivierung durch die Liganden PD-L1 und PD-L2, die beispielsweise von antigenpräsentierenden Zellen und Tumorzellen exprimiert werden. Während eine solche Verminderung der Regulierung nach dem Ende einer Pathogenexposition physiologisch sinnvoll ist, führt die Aktivierung von PD-1 durch tumorzelleigene Liganden zu einer Suppression der T-Zell-Abwehr gegen den Tumor. Die Blockade von PD-1 durch Nivolumab unterbindet diese Suppression und reaktiviert die Immunantwort. Nivolumab ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zugelassen. [53, 62, 63]

**Pembrolizumab** ist wie Nivolumab ein monoklonaler Antikörper gegen den PD-1-Rezeptor. Da diese beiden Wirkstoffe von unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen entwickelt wurden und aus unterschiedlichen Klonen ihrer jeweiligen Zelllinie selektiert wurden, besitzen sie ungeachtet desselben Zieles eine unterschiedliche molekulare Struktur, was zu unterschiedlichen Eigenschaften (z.B. Bindungsaffinität, molekulare Bindungsstelle) führen kann. Damit könnten sich demzufolge Unterschiede im klinischen Profil ergeben, direkt vergleichende Studie existieren bislang aber nicht. [64]

Pembrolizumab ist im Gegensatz zu Nivolumab nur bei Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren zugelassen. Zudem sollten Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen Pembrolizumab erst nach einer entsprechenden zielgerichteten Therapie gegen diese Mutationen erhalten. [54]

### ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (ALK-TKI)

**Crizotinib** ist der erste ALK-Inhibitor, der für die Therapie des ALK-positiven NSCLC zugelassen wurde. **Ceritinib** ist ebenso wie Alectinib ein ALK-Inhibitor der zweiten Generation. Crizotinib, Ceritinib und Alectinib binden an die Tyrosinkinase-Domäne des ALK-Fusionsproteins und verhindern so die Bindung von ATP sowie die daraus resultierende Induktion aller nachfolgenden Signalkaskaden. [28, 29] Da Alectinib aufgrund seiner molekularen Struktur in eine Vielzahl unterschiedlicher ALK-Proteinstrukturen passt, ist es auch gegen einige aktive Fusionsproteine wirksam, die durch andere ALK-Inhibitoren nicht beeinträchtigt werden. [21, 22, 65]

Die klinische Wirksamkeit von Crizotinib wird nach mehrmonatiger Therapiedauer durch die Entwicklung sekundärer Resistenzen eingeschränkt. Auch unter Therapie mit Ceritinib entstehen sekundäre Resistenzen. Diese können durch neue Sekundärmutationen, Kopienzahlvariation von EML4-ALK sowie durch Aktivierung anderer krebsfördernder Gene

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

erfolgen. [34, 66] Dabei gilt die Punktmutation L1196M als wichtigster Resistenzmechanismus. Es werden auch sekundäre Resistenzmutationen an anderen Positionen (z.B. C1156Y, L1152R, G1269A, S1206Y, G1202R, 1151Tins) als klinisch relevant erachtet. [21, 67, 68]

Beim ALK-positiven NSCLC sind, wie auch bei anderen Lungenkarzinomen, Hirnmetastasen sehr häufig. [36, 37, 69, 70] Um im ZNS wirken zu können, benötigen Wirkstoffe jedoch besondere Eigenschaften. Für das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke und das Verbleiben im ZNS sind des Weiteren sogenannte Transportproteine verantwortlich, die das Eindringen bestimmter Substanzen in das ZNS ermöglichen. Es gibt auch Mechanismen wie Effluxtransporter, die aktiv den Rücktransport von Substanzen nach ihrem Eindringen in das ZNS zurück in den Blutstrom bewirken. [27, 71] So entfernt zum Beispiel das Transportprotein Glykoprotein P (P-gp) Stoffe aktiv über die Blut-Hirn-Schranke aus der Zerebralflüssigkeit. [71] Für Crizotinib und Ceritinib ist bekannt, dass diese Wirkstoffe Substrate von P-gp sind. [72, 73] So weisen Crizotinib und Ceritinib nur geringe Konzentrationen im ZNS auf. [29, 74, 75] Im Gegensatz dazu wird Alectinib nicht P-gp beeinflusst. Der fehlende Rücktransport durch den Effluxtransporter P-gp aus dem ZNS ist ein Grund dafür, dass Alectinib zerebral verfügbar ist. So konnten im Tiermodell nach Gabe von <sup>14</sup>C-radioaktiv markiertem Alectinib sowohl im Plasma, als auch im Hirn und im Kleinhirn deutliche Anstiege der Alectinib-Konzentrationen beobachtet werden. Auch wurde im Vergleich zu Crizotinib die ZNS-Wirksamkeit von Alectinib in einem präklinischen intrakraniellen Tumor-Modell belegt. [25] Alectinib überwindet die Blut-Hirn-Schranke und liegt in klinisch relevanten Konzentrationen im ZNS vor. Das belegt die gute zerebrale Wirksamkeit von Alectinib bei ALK-positiven NSCLC-Patienten mit Hirnmetastasen. [30, 76]

Das durch die Molekülstruktur bedingte erweiterte Wirkpotential und die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke zeichnet Alectinib als neuen, hoch selektiven und hochpotenten Wirkstoff aus. Alectinib ist auch bei erworbenen Resistenzen und bei Hirnmetastasen wirksam.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-12 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 2-12: 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 <sup>a</sup>
Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ( <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.	nein	16.02.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-12 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden aus den Zulassungsunterlagen für Alecensa<sup>®</sup> übernommen.

### 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 2-13 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 2-13: 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 2-13 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.*

Zur Darstellung der molekularen Vorgänge beim Krankheitsbild, zur Beschreibung des Wirkspektrums von Alectinib und zur Abgrenzung gegen andere Arzneistoffe im Therapiegebiet wurde eine nicht-systematische Literaturrecherche in MEDLINE durchgeführt.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Alectinib wurden Ergebnisse präklinischer und klinischer Studien von Roche herangezogen, die im European Public Assessment Report (EPAR) dokumentiert sind.

Informationen zu Wirkmechanismen anderer Arzneimittel sowie regulatorische Angaben wurden den entsprechenden Fachinformationen des Fachinfo-Service<sup>®</sup> entnommen und den jeweiligen Modul 2 der Nutzendossiers.

## 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, S. W., Kirstein, M. N., Valentine, M. B., Dittmer, K. G., Shapiro, D. N. 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. 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.
3. Pulford, K., Lamant, L., Morris, S. W., Butler, L. H., Wood, K. M. et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 1997; 89(4): 1394-404.
4. Hallberg, B., Palmer, R. H. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(10): 685-700.
5. 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.
6. Bai, R. Y., Dieter, P., Peschel, C., Morris, S. W., Duyster, J. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase of large-cell anaplastic lymphoma is a constitutively active tyrosine kinase that utilizes phospholipase C-gamma to mediate its mitogenicity. *Mol Cell Biol* 1998; 18(12): 6951-61.
7. Fujimoto, J., Shiota, M., Iwahara, T., Seki, N., Satoh, H. et al. Characterization of the transforming activity of p80, a hyperphosphorylated protein in a Ki-1 lymphoma cell line with chromosomal translocation t(2;5). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996; 93(9): 4181-4186.
8. Bai, R.-Y., Ouyang, T., Miething, C., Morris, S. W., Peschel, C. et al. Nucleophosmin–anaplastic lymphoma kinase associated with anaplastic large-cell lymphoma activates the

phosphatidylinositol 3-kinase/Akt antiapoptotic signaling pathway. *Blood* 2000; 96(13): 4319-4327.

9. Zamo, A., Chiarle, R., Piva, R., Howes, J., Fan, Y. et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) activates Stat3 and protects hematopoietic cells from cell death. *Oncogene* 2002; 21(7): 1038-47.

10. Roskoski, R., Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacol Res* 2013; 68(1): 68-94.

11. 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. *J Biol Chem* 2001; 276(20): 16772-9.

12. 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. *J Biol Chem* 2002; 277(39): 35990-8.

13. 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.

14. Rikova, K., Guo, A., Zeng, Q., Possemato, A., Yu, J. et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131(6): 1190-203.

15. 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.

16. D'Arcangelo, M., Wynes, M. W., Hirsch, F. R. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(2): 121-9.

17. Dearden, S., Stevens, J., Wu, Y. L., Blowers, D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2371-6.

18. Gridelli, C., Peters, S., Sgambato, A., Casaluce, F., Adjei, A. A. et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2): 300-6.

19. Roche. Alecensa<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
20. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Alectinib: EPAR Product Information [online]. Stand: 11.04.2017. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004164/WC500225707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf) [Zugriff: 26.04.2017]. 2017.
21. 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.
22. 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): 215-221.
23. Shaw, A. T., Gandhi, L., Gadgeel, S., Riely, G. J., Cetnar, J. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(2): 234-242.
24. Ou, S. H., Ahn, J. S., De Petris, L., Govindan, R., Yang, J. C. et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(7): 661-8.
25. 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.
26. Kort, A., Sparidans, R. W., Wagenaar, E., Beijnen, J. H., Schinkel, A. H. Brain accumulation of the EML4-ALK inhibitor ceritinib is restricted by P-glycoprotein (P-GP/ABCB1) and breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *Pharmacol Res* 2015; 102: 200-7.
27. Misra, A., Ganesh, S., Shahiwala, A., Shah, S. P. Drug delivery to the central nervous system: a review. *J Pharm Pharm Sci* 2003; 6(2): 252-73.
28. Pfizer. Xalkori<sup>®</sup> 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

29. Novartis Pharma. Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 09.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
30. Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *The Lancet Oncology* 2014; 15(10): 1119-1128.
31. Gainor, J. F., Sherman, C. A., Willoughby, K., Logan, J., Kennedy, E. et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol* 2015; 10(2): 232-6.
32. Lovly, C. M., Shaw, A. T. Molecular pathways: resistance to kinase inhibitors and implications for therapeutic strategies. *Clin Cancer Res* 2014; 20(9): 2249-56.
33. Hrustanovic, G., Olivas, V., Pazarentzos, E., Tulpule, A., Asthana, S. et al. RAS-MAPK dependence underlies a rational polytherapy strategy in EML4-ALK-positive lung cancer. *Nat Med* 2015; 21(9): 1038-47.
34. 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. *Clin Cancer Res* 2012; 18(5): 1472-82.
35. Katayama, R., Shaw, A. T., Khan, T. M., Mino-Kenudson, M., Solomon, B. J. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med* 2012; 4(120): 120ra17.
36. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385-94.
37. 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. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(23): 2167-2177.
38. 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. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(6): 1209-24.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

39. Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239-46.
40. Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac: Fachinformation [online]. Stand: 01.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2014.
41. 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: 08.06.2016 [online]. Stand: 08.06.2016. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf> [Zugriff: 09.02.2017]. 2016.
42. TEVA GmbH. Carboplatin-GRY® 10 mg /ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
43. Lilly. Gemzar®: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2015.
44. Lilly. ALIMTA®: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
45. Cell Pharm. ELDISINE®: Fachinformation [online]. Stand: 01.2014. URL: [http://www.cellpharm.com/fileadmin/user\\_upload/Fachbereich/Tumorthapeutika/ELDISINE\\_201401\\_veroeff20140219.pdf](http://www.cellpharm.com/fileadmin/user_upload/Fachbereich/Tumorthapeutika/ELDISINE_201401_veroeff20140219.pdf) [Zugriff: 14.03.2017]. 2014.
46. Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE® 10 mg/1 ml – 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2013.
47. Accord Healthcare. Paclitaxel Accord® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/fachinformationen/FI\\_PaclitaxelAccord\\_MR\\_2\\_9.04.2015.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_PaclitaxelAccord_MR_2_9.04.2015.pdf) [Zugriff: 14.03.2017]. 2015.
48. Sanofi. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

49. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Etopophos<sup>®</sup> 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 25.03.2017]. 2015.

50. Baxter Oncology. Holoxan<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2015.

51. Medac. Mitomycin medac<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

52. Roche. Avastin<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 09.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

53. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO<sup>®</sup> 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.

54. MSD SHARP & DOHME GMBH. KEYTRUDA<sup>®</sup> 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.

55. Lilly. Cyramza<sup>®</sup> 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

56. Lilly. Portrazza<sup>®</sup> 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

57. AstraZeneca. IRESSA<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.

58. Roche. Tarceva<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

59. Boehringer Ingelheim. GIOTRIF<sup>®</sup> Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

60. Boehringer Ingelheim. Vargatef<sup>®</sup> 100mg/150 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
61. AstraZeneca. TAGRISSO<sup>®</sup> 40 mg / 80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
62. Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(17): 1627-1639.
63. Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(2): 123-135.
64. MSD SHARP & DOHME GMBH. Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1660/2016-08-11_Modul2_Pembrolizumab.pdf) [Zugriff: 09.03.2017]. 2016.
65. Kinoshita, K., Asoh, K., Furuichi, N., Ito, T., Kawada, H. et al. Design and synthesis of a highly selective, orally active and potent anaplastic lymphoma kinase inhibitor (CH5424802). *Bioorg Med Chem* 2012; 20(3): 1271-80.
66. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(18): 7535-40.
67. 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. *Oncologist* 2012; 17(11): 1351-75.
68. Zhang, S., Wang, F., Keats, J., Zhu, X., Ning, Y. et al. Crizotinib-resistant mutants of EML4-ALK identified through an accelerated mutagenesis screen. *Chem Biol Drug Des* 2011; 78(6): 999-1005.
69. Seto, T., Kiura, K., Nishio, M., Nakagawa, K., Maemondo, M. et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 590-8.

70. Felip, E., Orlov, S., Park, K., Yu, C. J., Tsai, C. M. et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALK<sup>i</sup>-naive adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC). Abstract 8060. Journal of Clinical Oncology 2015; Vol 33, No 15\_suppl (May 20 Supplement).
71. Mehta, A. I., Brufsky, A. M., Sampson, J. H. Therapeutic approaches for HER2-positive brain metastases: Circumventing the blood–brain barrier. Cancer treatment reviews 2013; 39(3): 261-269.
72. Katayama, R., Sakashita, T., Yanagitani, N., Ninomiya, H., Horiike, A. et al. P-glycoprotein Mediates Ceritinib Resistance in Anaplastic Lymphoma Kinase-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. EBioMedicine 2016; 3: 54-66.
73. Klempner, S. J., Ou, S. H. Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in brain metastases from ALK<sup>+</sup> non-small cell lung cancer: hitting the target even in the CNS. Chin Clin Oncol 2015; 4(2): 20.
74. Costa, D. B., Kobayashi, S., Pandya, S. S., Yeo, W. L., Shen, Z. et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J Clin Oncol 2011; 29(15): e443-5.
75. Metro, G., Lunardi, G., Floridi, P., Pascali, J. P., Marcomigni, L. et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. J Thorac Oncol 2015; 10(5): e26-7.
76. Ohe, Y., Nishio, M., Kiura, K., Seto, T., Nakagawa, K. et al. A phase I/II study with a CNS-penetrant, selective ALK inhibitor alectinib in ALK-rearranged non-small cell lung cancer (ALK<sup>+</sup> NSCLC) patients (pts): Updates on progression free survival (PFS) and safety results from AF-001JP. Poster Abstract 8061. Journal of Clinical Oncology 2015 2015; 33, no. 15\_suppl (May 2015): 8061.