

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brigatinib (Alunbrig®)

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.04.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: EML4-ALK-Translokation und Aktivierung von Signaltransduktionswegen.....	7
Abbildung 2-2: Inhibition der anaplastischen Lymphomkinase durch Brigatinib.....	8

Abkürzungsverzeichnis

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15232029	EU/1/18/1264/011	30 mg	28 Tabletten in einer Schachtel
15232058	EU/1/18/1264/008	90 mg	28 Tabletten in einer Schachtel
15232064	EU/1/18/1264/0010	180 mg	28 Tabletten in einer Schachtel
15232070	EU/1/18/1264/012	90 mg / 180 mg	7 × 90 mg + 21 × 180 mg Tabletten in einer Schachtel

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Zusammenfassung

Brigatinib ist ein potenter Inhibitor der Rezeptor-Tyrosinkinasen anaplastische Lymphomkinase (ALK), c-Ros Onkogen 1 (ROS1) und insulinähnlicher Wachstumsfaktorrezeptor 1R (IGF-1R). Er wird zur Behandlung von Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) eingesetzt, die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und eine Translokation des ALK-Gens aufweisen. Am 01.04.2020 erhielt Brigatinib die Zulassungserweiterung für die Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden (1). Die Translokation führt zur Bildung eines ALK-Fusionsproteins, das über die Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege unter anderem das Tumorwachstum induziert. Der Wirkmechanismus von Brigatinib besteht in einer spezifischen Hemmung der ALK-Tyrosinkinase, durch die das Tumorwachstum gezielt unterbunden wird (2).

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

Pathogenese des ALK-positiven NSCLC

Die ALK ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt ist (3). Die Expression von ALK ist bei Erwachsenen in der Regel auf bestimmte neuronale

Zellen beschränkt (4). Untersuchungen zeigen jedoch, dass die ALK-Tyrosinkinase auch in der Entstehung einer Vielzahl von Krebsarten beteiligt ist (5). Das Enzym wurde erstmals im anaplastischen Lymphom als therapeutisches Zielprotein identifiziert. Diese Entdeckung ermöglichte die Abgrenzung einer neuen Tumorentität – dem ALK-positiven anaplastisch-großzelligen Lymphom (ALCL). Im Jahr 2007 wurde erstmals die Entdeckung einer Genumlagerung in Zellen des NSCLC beschrieben, die das ALK-Gen und das echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-Gen betrifft (6-8). Die beiden Gene sind auf Chromosom 2 lokalisiert. Verursacht durch eine Translokation entsteht das Fusionsgen EML4-ALK, das konstitutiv exprimiert wird (7). Die chimäre Tyrosinkinase führt über eine Aktivierung der Signaltransduktionswege PI3K-AKT-mTOR, JAK-STAT RAS-RAF-MEK-ERK zur Zellproliferation und Hemmung der Apoptose und stimuliert somit das Tumorwachstum (Abbildung 2-1) (9, 10).

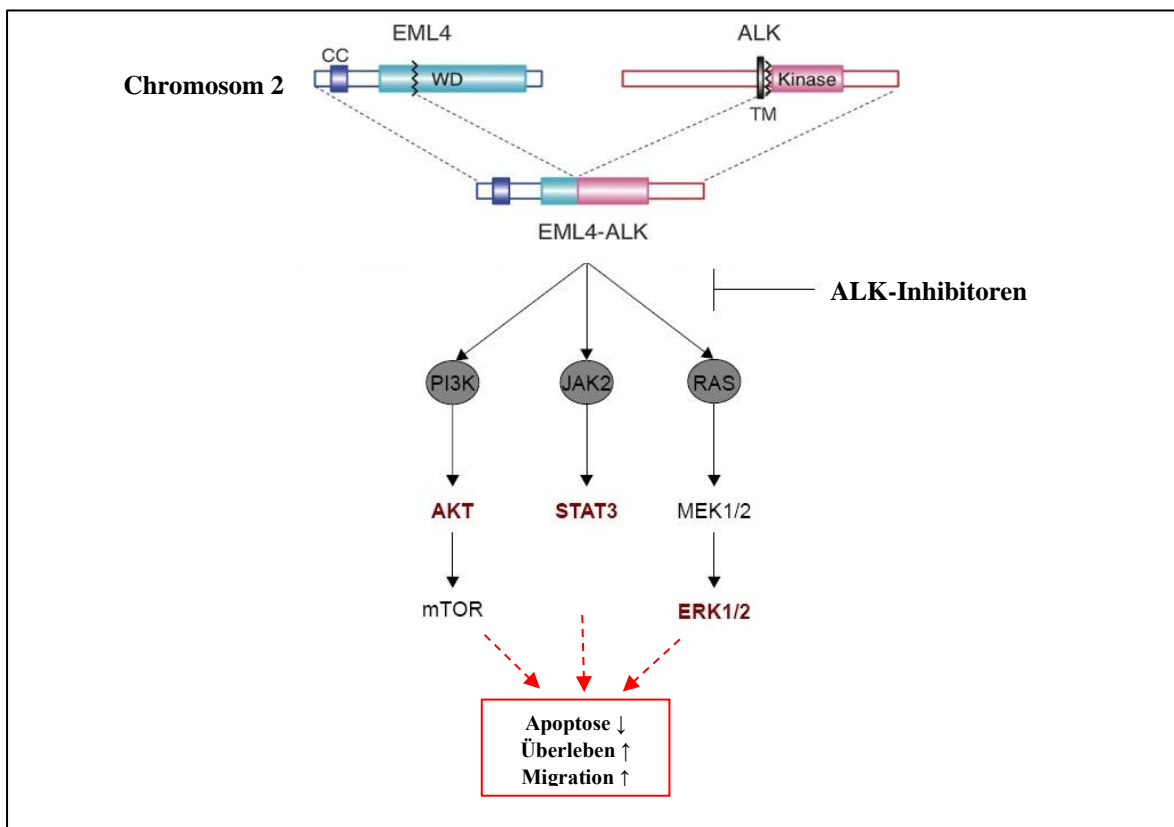


Abbildung 2-1: EML4-ALK-Translokation und Aktivierung von Signaltransduktionswegen
 Ref.: modifiziert nach Passaro A et al. (10) und Mano H (9)

Die ALK-Tyrosinkinase als therapeutisches Zielprotein

Lange Zeit stellten konventionelle Chemotherapien den Versorgungsstandard für Patienten mit NSCLC dar, welche jedoch häufig mit erheblicher Toxizität einhergingen und unzureichende Wirksamkeit aufwiesen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie beim NSCLC zählen Leukopenie/Neutropenie, Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Asthenie und Alopezie (11). Die Entdeckung von Treibermutationen ermöglichte eine tiefergehende Charakterisierung von Tumoren des NSCLC. Die Identifikation des EML4-ALK-Fusionsgens führte zur Entwicklung von ALK-Inhibitoren, welche eine zielgerichtete Therapie ermöglichten und die Prognose der Patienten maßgeblich verbesserten (7, 12-16).

ALK-Inhibitoren entfalten ihre Wirkung, indem sie die ATP-Bindungstasche der ALK-Kinasedomäne besetzen und folglich die enzymatische Aktivität unterbinden (17, 18). Durch die spezifische Bindung wird eine Suppression der verschiedenen Signalwege herbeigeführt, die in einem Wachstumsarrest oder in der Apoptose der Tumorzellen resultiert (Abbildung 2-1, Abbildung 2-2) (14).

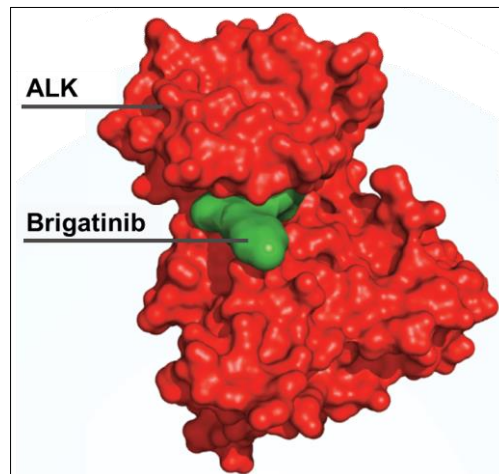


Abbildung 2-2: Inhibition der anaplastischen Lymphomkinase durch Brigatinib
Ref.: eigene Darstellung

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Alunbrig [®] ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	nein	01.04.2020	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus der Fachinformation zu Brigatinib (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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
Alunbrig® ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.	22.11.2018

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.

Die Angaben in Tabelle 2-4 stammen aus der Fachinformation zu Brigatinib (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu Brigatinib (Alunbrig®) wurden der deutschen Fachinformation mit Stand April 2020 entnommen. Die Beschreibung der zugelassenen Anwendungsgebiete einschließlich ihrer Wirkmechanismen erfolgte auf Basis der jeweiligen Fachinformationen sowie einer orientierenden Literaturrecherche entsprechender Originalarbeiten.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten. Stand: April 2020. 2020. Available from: www.fachinfo.de.
2. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2016;8(1):32-47.
3. Janoueix-Lerosey I, Lopez-Delisle L, Delattre O, Rohrer H. The ALK receptor in sympathetic neuron development and neuroblastoma. *Cell and Tissue Research*. 2018;372(2):325-37.
4. Takita J. The role of anaplastic lymphoma kinase in pediatric cancers. *Cancer science*. 2017;108(10):1913-20.
5. Pulford K, Morris SW, Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol*. 2004;199(3):330-58.
6. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007;131(6):1190-203.
7. 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.
8. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6618-24.
9. Mano H. The EML4-ALK oncogene: targeting an essential growth driver in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2015;91(5):193-201.
10. Passaro A, Lazzari C, Karachaliou N, Spitaleri G, Pochesci A, Catania C, et al. Personalized treatment in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: from bench to clinical practice. *Onco Targets Ther*. 2016;9:6361-76.
11. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359-67.
12. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(10):685-700.

13. Isozaki H, Takigawa N, Kiura K. Mechanisms of Acquired Resistance to ALK Inhibitors and the Rationale for Treating ALK-positive Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2015;7(2):763-83.
14. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4273-81.
15. 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.
16. Wu J, Savooji J, Liu D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2016;9:19.
17. Hallberg B, Palmer RH. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann Oncol*. 2016;27 Suppl 3:iii4-iii15.
18. Zhang S, Anjum R, Squillace R, Nadworny S, Zhou T, Keats J, et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res*. 2016;22(22):5527-38.