

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alectinib (Alecensa®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.07.2024

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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

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	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der EML4-ALK Translokation.....	7
Abbildung 2: Lage des Alectinib-Moleküls (CH5424802) in der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsdomäne der Tyrosinkinase ALK	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
C1156Y/T	Punktmutation Cystein anstelle von Thyrosin an Position 1156
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EMA	European Medicines Agency
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-Like 4
F1174L/C	Punktmutation Phenylalanin anstelle von Leucin bzw. Cystein an Position 1174
L1152P/R	Punktmutation Leucin anstelle von Arginin an Position 1152
L1196M	Punktmutation Leucin anstelle von Methionin an Position 1196
MK	Midkine
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
P-gp	P-Glykoprotein
PTN	Pleiotrophin
PZN	Pharmazentralnummer
RET	Rearranged During Transfection
T790M	Punktmutation Threonin anstelle von Methionin an Position 790
TM	Transmenbrandomäne
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.

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

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:	Alectinib
Handelsname:	Alecensa®
ATC-Code:	L01ED03

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.

Alectinib ist ein Inhibitor der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK). ALK ist eine membrangebundene Rezeptor-Tyrosinkinase aus der Subfamilie der Insulinrezeptoren mit einer extrazellulären Domäne, einer Transmembranregion gefolgt von einer Kinasedomäne (1–3). Das ALK-Gen ist auf dem menschlichen Chromosom 2 lokalisiert (2). ALK-vermittelte Signalwege sind in die Entwicklungsregulierung des entstehenden Zentralnervensystems (ZNS) involviert (1, 3, 4). ALK wird jedoch auch teilweise im ZNS Erwachsener exprimiert. Es wurde berichtet, dass ALK durch Bindung der Faktoren Midkine (MK) oder Pleiotrophin (PTN) dimerisiert, was zur Autophosphorylierung und damit zur Aktivierung intrazellulärer Signalwege führt (4). Diese Signalwege bewirken einerseits die Proliferation und andererseits das Überleben der Zelle durch Apoptose-Hemmung (1, 3, 5–12).

Ein durch ALK-Translokation entstandenes Fusionsprotein wurde erstmals im Zusammenhang mit anaplastischen großzelligen Non-Hodgkin-Lymphomen beschrieben (2). Beim sogenannten ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, Non-small cell lung cancer) findet eine Translokation im ALK-Gen auf Chromosom 2 mit Bildung eines Fusionsgens statt (4, 13, 14). Fusionen können zwischen ALK und verschiedenen anderen Genen entstehen und bedingen den Austausch bestimmter Genabschnitte zwischen den beiden Fusionspartnern (siehe Abbildung 1). Am häufigsten kommt es zur Fusion des ALK-Gens mit dem EML4-Gen (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4). 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, sodass verschiedene Varianten des Fusionsproteins entstehen können (13–16).

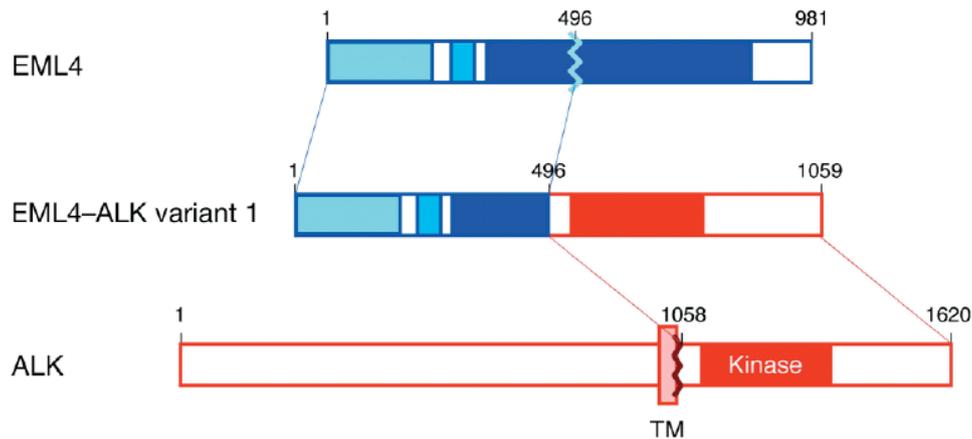


Abbildung 1: Schematische Darstellung der EML4-ALK Translokation modifiziert nach Soda et al. (14)

TM: Transmembran-domäne

Das EML4-ALK-Fusionsprotein hat keine transmembräne ALK-Domäne (14). Nach Dimerisierung des Fusionsproteins kommt es durch Autophosphorylierung zur ligandenunabhängigen Aktivierung von EML4-ALK (5–7, 9, 12, 14). Damit werden intrazelluläre Signalkaskaden ausgelöst, die eine Zellproliferation und das Überleben der Zelle bewirken. Eine ALK-Inhibierung verhindert diese Autophosphorylierung und somit die ligandenunabhängige Aktivierung des Signalwegs.

In Tiermodellen konnte durch eine Inhibierung von ALK bei ALK-positiven Karzinomen die Wiederherstellung der Apoptose, die Inhibierung des Tumorzellwachstums und der Tumorzellproliferation und letztendlich der Tumor-Zelltod gezeigt werden (16). 2007 identifizierten japanische Forscher das Onkogen ALK in einer Subgruppe von NSCLC-Patienten (13). Diese Subgruppe wurde später mit einem Anteil von etwa 5 % an der Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten beziffert (17, 18). ALK kommt im gesunden Lungengewebe nicht vor (1–3). Die ALK-Fusionsproteine induzieren durch die konstitutive Aktivierung der Tyrosinkinase das Tumorstadium. Eine spezifische Bindung von ALK-Inhibitoren an diese Domäne führt zu einer Blockade und einer Unterbrechung der nachfolgenden Signalkaskaden (14). Als erster ALK-Inhibitor wurde Crizotinib 2012 durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) zugelassen (19). Weitere bei fortgeschrittenem NSCLC zugelassene ALK-Inhibitoren sind Ceritinib (2015), Alectinib (2017), Brigatinib (2018) und Lorlatinib (2019) (20–23).

Alectinib ist ein oral verabreichter, wirksamer, niedrigmolekularer, kompetitiver und selektiver ALK-Inhibitor der zweiten Generation sowie ein Inhibitor der Tyrosinkinase „Rearranged during transfection“ (RET) (21, 24).

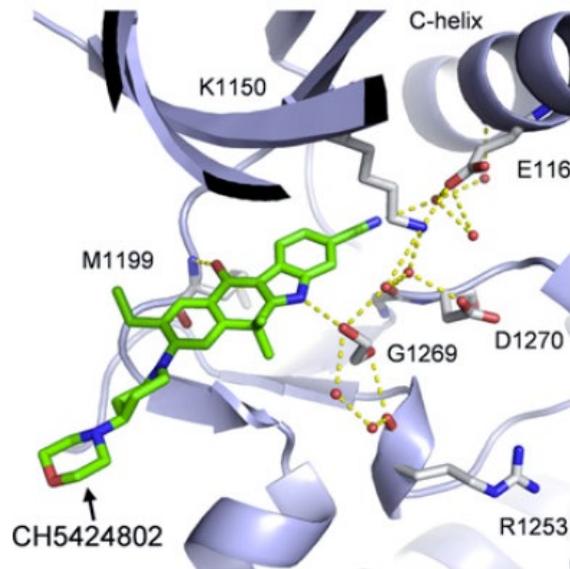


Abbildung 2: Lage des Alectinib-Moleküls (CH5424802) in der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsdomäne der Tyrosinkinase ALK (25)

Alectinib passiert die Blut-Hirn-Schranke und ist kein Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein (P-gp) (26). Somit verbleibt Alectinib im ZNS und ist in der Zerebrospinalflüssigkeit in therapeutischen Wirkspiegeln verfügbar. Alectinib hat ein hohes ZNS-Plasma-Verhältnis (19, 24, 26, 27) und ist systemisch sowie zerebral wirksam (28, 29).

Basierend auf seiner zerebralen Verfügbarkeit besteht die Möglichkeit, dass Alectinib die Entstehung zerebraler Metastasierungen bei Patienten ohne bekannte ZNS-Metastasierung zeitlich verzögern kann. Es ist bekannt, dass die Metastasierung von Tumoren nach dem Prinzip einer sogenannten metastatischen Kaskade erfolgt. Nachdem eine Tumorzelle über die Blutbahn in neues Gewebe gelangt (wie z. B. das ZNS), kann sie dort das lokale Milieu verändern (z. B. durch Angiogenese) und so eine Metastasenbildung ermöglichen (30). Demzufolge ist neben der Wirksamkeit des ALK-Inhibitors Alectinib bei bereits vorliegender ZNS-Metastasierung aufgrund seiner Pharmakokinetik auch ein gewisser Schutz vor ZNS-Metastasierungen zu diskutieren, was sich klinisch im Vergleich zu Crizotinib in einer niedrigeren Rate neu aufgetretener ZNS-Metastasen bzw. einem verlängerten Zeitintervall bis zum Auftreten von ZNS-Metastasen gezeigt hat (31, 32).

Die Wirksamkeit von ALK-Inhibitoren kann durch vier bisher bekannte Mechanismen umgangen werden (33, 34):

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beim ALK-positiven NSCLC ist ein wesentlicher Resistenzmechanismus vergleichbar demjenigen beim NSCLC mit mutationspositivem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR, Epidermal growth factor receptor). So wurden bei Sekundärmutationen des EGFR, wie beispielsweise T790M-Mutationen, Resistenzen gegen Erlotinib und Gefitinib gefunden (35). In der fortgeschrittenen Situation wurden für das ALK-positive NSCLC bei Crizotinib-Resistenz die ALK-Mutation L1196M, oder auch Genamplifikationen, wie z. B. eine EML4-ALK Amplifikation, nachgewiesen (18, 33, 36, 37). Es ist bekannt, dass ALK-positive NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die mit Crizotinib behandelt werden, typischerweise innerhalb eines Jahres einen Progress erleiden. Von diesen progredienten Patienten hat etwa die Hälfte einen ZNS-Progress (38, 39).

Alectinib ist unter anderem bei den Sekundärmutationen des ALK-Gens L1152P/R, C1156Y/T, F1174L/C oder auch L1196M wirksam. Dies konnte in vitro gezeigt werden (40). Besonders bedeutsam ist die Wirksamkeit gegenüber der aktivierenden Sekundärmutation F1174L/C, da Crizotinib hier unwirksam ist (41).

Die Wirksamkeit von Alectinib konnte sowohl bei Patienten, die bereits Crizotinib erhalten hatten (Phase-III-Studie ALUR), als auch bei Patienten, die noch nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt worden waren (Phase-III-Studie ALEX), gezeigt werden (31, 32, 42–44). Alectinib wies dabei bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil sowohl als Erstlinientherapie gegenüber Crizotinib (ALEX Studie) als auch als Rezidivtherapie nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed (ALUR Studie) (32, 44–46) auf, was 2017 zur Zulassung in beiden Anwendungsgebieten geführt hat. Die klinisch bedeutsamen Wirksamkeitsvorteile gehen dabei mit einer besseren Verträglichkeit einher. Dies hat dazu geführt, dass Alectinib im fortgeschrittenen Stadium ein Therapiestandard geworden ist.

Neben der Weiterentwicklung der ALK-Inhibitoren bei der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen und metastasierten Stadium, steht mit Alectinib jetzt der erste ALK-Inhibitor als adjuvante Therapie für Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC zur Verfügung.

Alectinib zeigte dabei gegenüber der adjuvanten platinbasierten Chemotherapie in Bezug auf die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben einschließlich des ZNS eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung bei sehr guter Verträglichkeit unter Erhalt der Lebensqualität. Alectinib stellt somit die erste zielgerichtete Therapieoption zur adjuvanten Therapie von Patienten mit ALK-positivem NSCLC und hohem Risiko für ein Rezidiv nach vollständiger Resektion dar. Insgesamt bietet Alectinib gegenüber anderen verfügbaren ALK-Inhibitoren wesentliche Vorteile, von denen nunmehr auch Patienten in der kurativen Situation nach vollständiger Resektion eines ALK-positiven NSCLC profitieren können.

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 Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p><u>Adjuvante Behandlung des resezierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</u></p> <p>Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).</p> <p>5.1 zum hohen Rezidivrisiko: Die folgenden Auswahlkriterien definieren Patienten mit hohem Rezidivrisiko, die in das Anwendungsgebiet fallen, und spiegeln die Patientenpopulation mit NSCLC im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA gemäß den UICC/AJCC- Staging-Kriterien, 7. Auflage, wider: Tumorgröße ≥ 4 cm; oder Tumoren jeglicher Größe, die entweder mit einem N1- oder N2-Status einhergehen; oder Tumoren, die in thorakale Strukturen eindringen (direktes Eindringen in die parietale Pleura, die Brustwand, das Zwerchfell, den Nervus phrenicus, die mediastinale Pleura, den parietalen Herzbeutel, das Mediastinum, das Herz, die großen Gefäße, die Luftröhre, den Nervus laryngeus recurrens, die Speiseröhre, den Wirbelkörper oder die Carina); oder Tumoren, die den Hauptbronchus < 2 cm distal der Carina, aber nicht die Carina betreffen; oder Tumoren, die mit einer Atelektase oder obstruktiven Pneumonitis der</p>	nein	06.06.2024	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
gesamten Lunge einhergehen; oder Tumoren mit separaten Knoten im gleichen oder einem anderen ipsilateralen Lappen als dem primären.			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden aus den Zulassungsunterlagen für Alecensa[®] und der aktuell gültigen Fachinformation übernommen (21).

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 Zulassungs-erteilung
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.	16.02.2017
Im Rahmen der Indikationserweiterung wurde der Wortlaut zum 18.12.2017 wie folgt angepasst:	
Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.</p> <p>Im Rahmen der Indikationserweiterung wurde der Wortlaut zum 06.06.2024 wie folgt angepasst:</p> <p>Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC.</p>	18.12.2017

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 zum Anwendungsgebiet wurden aus den Zulassungsunterlagen für Alecensa® und der aktuell gültigen Fachinformation übernommen (21).

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 CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) Assessment dokumentiert sind (47).

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. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, Cupples R, Bucay N, Arakawa T et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene*; 14(4):439–49, 1997. doi: 10.1038/sj.onc.1200849.
2. 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*; 263(5151):1281–4, 1994. doi: 10.1126/science.8122112.
3. Pulford K, Lamant L, Morris SW, Butler LH, Wood KM, Stroud D 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*; 89(4):1394–404, 1997.
4. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer*; 13(10):685–700, 2013. doi: 10.1038/nrc3580.
5. Bai RY, Dieter P, Peschel C, Morris SW, 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*; 18(12):6951–61, 1998. doi: 10.1128/MCB.18.12.6951.
6. Bai RY, Ouyang T, Miething C, Morris SW, Peschel C, Duyster J. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase associated with anaplastic large-cell lymphoma activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt antiapoptotic signaling pathway. *Blood*; 96(13):4319–27, 2000.
7. Fujimoto J, Shiota M, Iwahara T, Seki N, Satoh H, Mori S 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). *Proc Natl Acad Sci U S A*; 93(9):4181–6, 1996. doi: 10.1073/pnas.93.9.4181.
8. 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*; 14(18):2175–88, 1997. doi: 10.1038/sj.onc.1201062.
9. Roskoski R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacol Res*; 68(1):68–94, 2013. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.007.
10. Stoica GE, Kuo A, Aigner A, Sunitha I, Souttou B, Malerczyk C et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a receptor for the growth factor pleiotrophin. *J Biol Chem*; 276(20):16772–9, 2001. doi: 10.1074/jbc.M010660200.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Stoica GE, Kuo A, Powers C, Bowden ET, Sale EB, Riegel AT et al. Midkine binds to anaplastic lymphoma kinase (ALK) and acts as a growth factor for different cell types. *J Biol Chem*; 277(39):35990–8, 2002. doi: 10.1074/jbc.M205749200.
12. Zamo A, Chiarle R, Piva R, Howes J, Fan Y, Chilosi M et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) activates Stat3 and protects hematopoietic cells from cell death. *Oncogene*; 21(7):1038–47, 2002. doi: 10.1038/sj.onc.1205152.
13. 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*; 131(6):1190–203, 2007. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.025.
14. 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*; 448(7153):561–6, 2007. doi: 10.1038/nature05945.
15. D'Arcangelo M, Wynes MW, Hirsch FR. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*; 25(2):121–9, 2013. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835d8175.
16. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*; 46(10):1773–80, 2010. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.002.
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*; 24(9):2371–6, 2013. doi: 10.1093/annonc/mdt205.
18. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluca F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev*; 40(2):300–6, 2014. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.07.002.
19. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln: Stand: 10.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014260> [aufgerufen am: 27.05.2024].
20. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Stand: 02.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020658> [aufgerufen am: 27.05.2024].
21. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa®: Stand: 6.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021499> [aufgerufen am: 27.06.2024].
22. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten: Stand: 07.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022304> [aufgerufen am: 24.05.2024].
23. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Lorviqua® 25 mg/100 mg Filmtabletten: Stand: 12.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022462/> [aufgerufen am: 24.05.2024].
24. European Medicines Agency (EMA). Alectinib: EPAR Product Information: Stand: 19.06.2024. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_de.pdf [aufgerufen am: 01.07.2024].
25. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell*; 19(5):679–90, 2011. doi: 10.1016/j.ccr.2011.04.004.

26. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, Sakurai Y, Kondoh O, Sakamoto H. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*; 74(5):1023–8, 2014. doi: 10.1007/s00280-014-2578-6.
27. Misra A, Ganesh S, Shahiwala A, Shah SP. Drug delivery to the central nervous system: a review. *J Pharm Pharm Sci*; 6(2):252–73, 2003.
28. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC 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. *Lancet Oncol*; 15(10):1119–28, 2014. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70362-6.
29. Gainor JF, Sherman CA, Willoughby K, Logan J, Kennedy E, Brastianos PK et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol*; 10(2):232–6, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000455.
30. Caffo M, Barresi V, Caruso G, Cutugno M, La Fata G, Venza M et al. Innovative therapeutic strategies in the treatment of brain metastases. *Int J Mol Sci*; 14(1):2135–74, 2013. doi: 10.3390/ijms14012135.
31. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*; 390(10089):29–39, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2.
32. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 377(9):829–38, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
33. Lovly CM, Shaw AT. Molecular pathways: resistance to kinase inhibitors and implications for therapeutic strategies. *Clin Cancer Res*; 20(9):2249–56, 2014. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1610.
34. Hrustanovic G, Olivás V, Pazarentzos E, Tulpule A, Asthana S, Blakely CM et al. RAS-MAPK dependence underlies a rational polytherapy strategy in EML4-ALK-positive lung cancer. *Nat Med*; 21(9):1038–47, 2015. doi: 10.1038/nm.3930.
35. Yun C-H, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong K-K et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 105(6):2070–5, 2008. doi: 10.1073/pnas.0709662105.
36. 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. *Clin Cancer Res*; 18(5):1472–82, 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2906.
37. 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. *Sci Transl Med*; 4(120):120ra17, 2012. doi: 10.1126/scitranslmed.3003316.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

38. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 368(25):2385–94, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
39. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 371(23):2167–77, 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
40. Bayliss R, Choi J, Fennell DA, Fry AM, Richards MW. Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs. *Cell Mol Life Sci*; 73(6):1209–24, 2016. doi: 10.1007/s00018-015-2117-6.
41. Sasaki T, Okuda K, Zheng W, Butrynski J, Capelletti M, Wang L et al. The neuroblastoma-associated F1174L ALK mutation causes resistance to an ALK kinase inhibitor in ALK-translocated cancers. *Cancer Res*; 70(24):10038–43, 2010. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2956.
42. Ou S-HI, Ahn JS, Petris L de, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*; 34(7):661–8, 2016. doi: 10.1200/jco.2015.63.9443.
43. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*; 17(2):234–42, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X.
44. Novello S, Mazières J, Oh I-J, Castro J de, Migliorino MR, Helland Å et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*; 29(6):1409–16, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy121.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, nach Crizotinib-Vorthherapie): Stand: 01.05.2017. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/285/> [aufgerufen am: 28.05.2024].
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie): Stand: 01.01.2018. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/339/> [aufgerufen am: 28.05.2024].
47. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report - Alecensa (Alectinib). Procedure No. EMEA/H/C/004164/II/0047: Stand: 25.04.2024; 2024.