

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Osimertinib (TAGRISSO®)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.03.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1    Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1    Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2    Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2    Zugelassene Anwendungsgebiete .....	23
2.2.1    Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	23
2.2.2    Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	24
2.3    Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	24
2.4    Referenzliste für Modul 2 .....	25

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	12
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	23
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	24

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Rezeptortyrosinkinasen-Aktivierung und Darstellung häufiger Mutationen innerhalb der EGFR Tyrosinkinasedomäne .....	7
Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Osimertinib und bioinformatisches Modell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR Tyrosinkinasedomäne.....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	Best Supportive Care
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ErbB1-4	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homologue 1-4
HER1-4	Human Epidermal Growth Factor Receptor 1-4
IB	Investigators's Brochure
IGFR1	Insulin Growth Factor Receptor 1
IR	Insulin Receptor
MAP-Kinase	Mitogen Activated Proteinkinase
NCBI	National Center For Biotechnology Information
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1/2	Programmed Death-Ligand1/2
PI3-Kinase	Phosphoinositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
RTK	Rezeptortyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

**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>Osimertinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>TAGRISSE®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE35</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

<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>Zulassungsnummer</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>
11334365	EU/1/16/1086/001	40 mg	30 Filmtabletten
11334371	EU/1/16/1086/002	80 mg	30 Filmtabletten

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Osimertinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Osimertinib ist ein oraler, selektiver und irreversibler Inhibitor der Tyrosinkinasedomäne mutierter EGFR-Varianten, welche sowohl aktivierende Mutationen als auch die T790M-Mutation tragen.

#### **Physiologische Funktion des Epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors**

Körperzellen detektieren extrazelluläre Signale, wie z.B. Hormone, Neurotransmitter oder Wachstumsfaktoren überwiegend mit Hilfe membranständiger Rezeptoren, welche die extrazellulären Signale aufnehmen und ins Zellinnere übertragen. Zu diesen zählen auch die sogenannten Rezeptortyrosinkinasen (RTK), die sowohl eine extrazelluläre aminoterminal Domäne als auch eine intrazelluläre carboxyterminale Domäne besitzen. Während mit Hilfe der extrazellulären Domäne ein Signal aufgenommen wird, dient die intrazelluläre Domäne als erste regulatorische Schaltstelle zur Modulation einer Vielzahl zellulärer Signaltransduktionswege (1, 2). RTK werden basierend auf Liganden-Spezifität und definierten Expressionsmustern in verschiedene Subgruppen unterteilt (1, 2). Eine Subgruppe innerhalb der RTK bildet die Familie der Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homologue (ErbB) Rezeptoren. Zu ihr gehören die vier Mitglieder ErbB1, ErbB2, ErbB3 und ErbB4. Die entsprechenden humanen Rezeptoren werden auch Human Epidermal Growth Factor Receptors 1-4 (HER1-4) genannt, wobei HER1 oftmals synonym als EGFR bezeichnet wird (3).

In der Abwesenheit spezifischer Rezeptorliganden liegt der EGFR als Monomer in der Zellmembran vor. In diesem Zustand ist der EGFR inaktiv. Die Bindung geeigneter Liganden an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors führt in Abhängigkeit von der Rezeptoraffinität entweder zu einer Homodimerisierung zweier EGFR-Monomere oder zu einer Heterodimerisierung zwischen verschiedenen HER-Subtypen (Abbildung 2-1A) (3). Durch die Dimerisierung entsteht ein aktivierter Rezeptorkomplex, dessen zwei intrazelluläre Kinasedomänen unter Verbrauch von Adenosintriphosphat (ATP) eine gegenseitige Transphosphorylierung an definierten Tyrosinresten katalysieren. Die phosphorylierten Tyrosinreste an der intrazellulären Domäne des EGFR fungieren als Anheftungspunkte für weitere Adapter- und Effektorproteine, die bei Bindung zelluläre Signaltransduktionswege stimulieren. Dabei spielen insbesondere der Mitogen Activated Protein Kinase (MAP-Kinase)-Signaltransduktionsweg und der Phosphoinositol-3-Kinase (PI3-Kinase)-Signaltransduktionsweg eine wichtige Rolle bei der Regulierung zellbiologischer Prozesse, wie z.B. Proliferation, Apoptose und Migration (1, 4).



Eine ligandenunabhängige Rezeptoraktivierung führt zu einer gesteigerten Proliferation und begünstigt das Überleben maligner Zellen. In dem Zusammenhang konnte mehrfach gezeigt werden, dass das Wachstum von Tumorzellen von aktivierenden EGFR-Mutationen abhängig ist (10-13). Diese sogenannte „Oncogene Addiction“ bildete die Rationale für die Entwicklung von EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) (14), welche entweder reversibel (Gefitinib, Erlotinib) oder irreversibel (Afatinib) an die ATP-Bindestelle der Tyrosinkinasedomäne binden und infolgedessen nachgeschaltete Signaltransduktionswege blockieren (12, 15, 16). Etwa 55 bis 70% der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC sprechen auf die Behandlung mit den zuvor genannten TKI zunächst an (17-20), erfahren zumeist jedoch nach etwa 9 bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz (21), die Ausdruck einer veränderten Tumorbiologie ist. Tumorgewebe besteht aus biologisch heterogenen Tumorzellen, sodass einzelne Zellklone unter dem Einfluss eines TKI einen Selektionsvorteil gegenüber anderen Zellen haben können und schließlich zu erneutem Tumorwachstum führen. Grundsätzlich werden dabei zwei Hauptmechanismen voneinander unterschieden. Zum einen können andere zelluläre Signaltransduktionswege in ihrer Aktivität verändert sein und dadurch ein gesteigertes Tumorwachstum verursachen. Zum anderen können aber auch Veränderungen an der pharmakologischen Zielstruktur selber dazu führen, dass die TKI ihre Wirkung verlieren (22). Bei ca. 50 bis 60% der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC, die unter Behandlung mit einem EGFR TKI eine Resistenz entwickelt haben, erfolgte ein Austausch der Aminosäure Threonin zu Methionin an der Position 790 (T790M) im Exon 20 (Abbildung 2-1B) (22-24). Diese T790M-Mutation kann auch bei 1 bis 2% TKI-naiver Patienten nachgewiesen werden (de novo T790M-Mutation) (25). Biochemisch führt die T790M-Mutation zu sterischen Veränderungen innerhalb der ATP-Bindetasche und zu einer erhöhten ATP-Affinität der Tyrosinkinasedomäne. Infolgedessen wird die Bindung der TKI verhindert, und deren Wirksamkeit nimmt ab (26, 27).

### **Wirkmechanismus von Osimertinib**

Osimertinib ist ein Mono-Anilino-Pyrimidin und inhibiert die Tyrosinkinasedomäne des EGFR sowohl bei aktivierenden Mutationen (z.B. Exon 19 Deletionen, L858R) als auch bei Vorliegen der T790M-Mutation.

In Abbildung 2-2 sind die chemische Struktur von Osimertinib und ein bioinformatisches Modell zur Wechselwirkung von Osimertinib und der EGFR Tyrosinkinasedomäne dargestellt. Mit Hilfe der Acrylamid-Gruppe bindet Osimertinib kovalent an das Cystein 797. Die dadurch zustande kommende sterische Anordnung von Osimertinib innerhalb der ATP-Bindetasche bewirkt, dass das aromatische Indolringsystem in direkte Nähe zu Methionin 790 gelangt und somit die Tyrosinkinasedomäne inhibiert. Aufgrund der kovalenten Bindung ist diese Inhibition irreversibel (28-30).

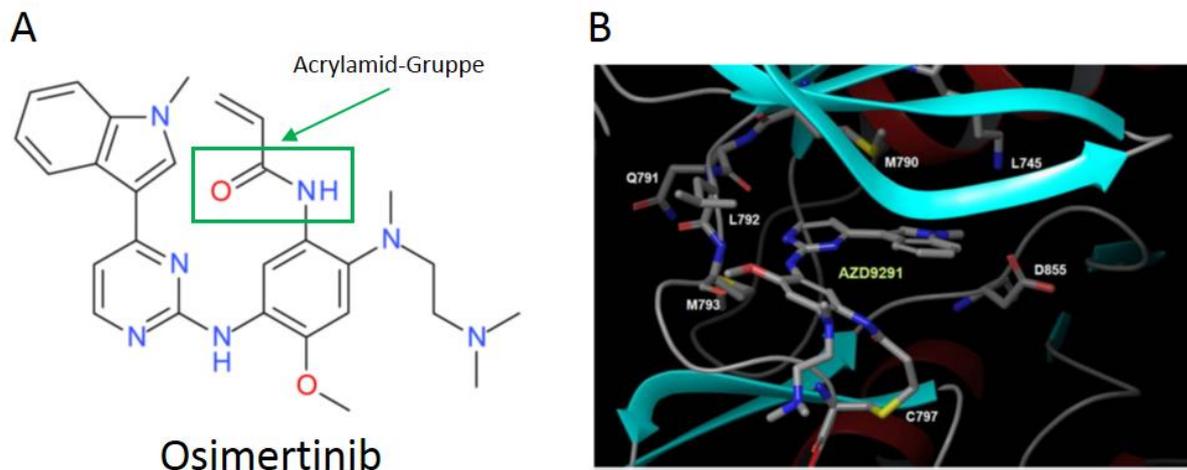


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Osimertinib und bioinformatisches Modell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR Tyrosinkinasedomäne.

(A) Osimertinib enthält eine Acrylamid-Gruppe (grüner Kasten), die für die kovalente Bindung an das Cystein 797 (C797) nötig ist. (B) Nach Bindung an die EGFR Tyrosinkinasedomäne befindet sich das aromatische Indolringsystem in direkter Nähe zu Methionin 790 (M790). Modifiziert nach Cross et al. 2014 (28)

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Osimertinib eine sehr hohe Bindungsaffinität gegenüber mutations-positiven EGFR-Varianten aufweist und diese selektiv inhibiert. Bedingt durch die niedrige Bindungsaffinität zur Wildtypform wird dessen Aktivität jedoch nur marginal beeinflusst (28). Darüber hinaus wird auch die Aktivität anderer, zum Teil strukturähnlicher, RTK nicht oder nur in geringem Ausmaß durch Osimertinib beeinträchtigt. Insbesondere die Bindungsaffinität gegenüber dem Insulin Growth Factor Receptor 1 (IGFR1) und dem Insulin Receptor (IR) ist sehr niedrig. In diesem Zusammenhang lieferten Toxikologie-Studien an Nagetieren bislang keine Hinweise auf Osimertinib-bedingte Veränderungen der Insulin-Konzentration im Blut (29). Somit ist das Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien selbst bei höheren Osimertinib-Dosen als gering einzuschätzen.

Präklinische Studien an einem murinen L858R/T790M-Xenograftmodell zeigten, dass Osimertinib das Tumorwachstum effektiv und nachhaltig unterdrückt (28). Dieser Effekt wurde in klinischen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bestätigt (28, 31).

*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.*

Osimertinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors.

### **Aktuelle Therapieoptionen in Deutschland**

Im Folgenden werden die gegenwärtig verfügbaren Optionen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC primär anhand der aktuellen Leitlinie (Stand April 2015) der „Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)“ beschrieben (32). Neben der DGHO-Leitlinie werden unterstützend Empfehlungen aus der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms herangezogen. Diese wurde im Jahr 2010 von der „Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin“ und der „Deutschen Krebsgesellschaft“ veröffentlicht (33) und befindet sich derzeit in Überarbeitung.

An dieser Stelle dient die Darstellung der aktuellen Therapieoptionen anhand von Therapielinien ausdrücklich dem Zwecke einer strukturierten Beschreibung. Die Einteilung nach klassischen Therapielinien spiegelt jedoch nicht notwendigerweise den derzeitigen klinischen Alltag wider, in dem TKI-Behandlungen oftmals als Up-front-Therapien und nicht als „echte“ Therapielinie angesehen werden. Diese Ansicht deckt sich auch mit folgender Aussage des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aus dem Protokoll zum Beratungsgespräch vom 09.04.2015 (34):

*„Die Anwendung eines EGFR TKI wird bezogen auf die Zulassung von Gemcitabin und Pemetrexed nicht als Therapielinie interpretiert.“*

### ***Erstlinientherapie***

Für Patienten in einem guten bis reduzierten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0-1), bei denen eine EGFR-Mutation, eine Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokation oder eine C-ROS Oncogene 1 (ROS1)-Translokation vorliegen, empfiehlt die DGHO eine Behandlung mit entsprechenden Proteinkinaseinhibitoren (EGFR: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ALK und ROS1: Crizotinib). Dies gilt vor allem bei Vorhandensein bekannter EGFR-Mutationen (z.B. Exon 19-Deletionen und L858R-Punktmutation in Exon 21). Bei Vorliegen von ALK- oder ROS1-Translokationen kann auch zunächst eine platinhaltige Kombinationschemotherapie gegeben werden, wenn ein entsprechender Proteinkinaseinhibitor nicht eingesetzt wird oder nicht eingesetzt werden kann. Wenn der Mutationsstatus unbekannt ist, sollte generell eine platinhaltige Kombinationschemotherapie verwendet werden (32). Grundsätzlich ist dabei Cisplatin gegenüber Carboplatin vorzuziehen. Bei bestimmten Komorbiditäten, wie z.B. Niereninsuffizienz, kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Als Kombinationspartner stehen sowohl Zytostatika der zweiten Generation (Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid) als auch der dritten Generation (Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel) zur Verfügung. Zusätzlich zu einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie kann der monoklonale Antikörper Bevacizumab bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom gegeben werden.

Patienten in einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG 2) können auch eine platinfreie Mono- oder Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum erhalten (33). Bei Ansprechen einer Kombinationschemotherapie sollte diese nicht mehr als vier bis sechs Zyklen umfassen. Danach kann in Abhängigkeit der gegebenen Kombinationschemotherapie und des histologischen Tumortyps zu einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, Erlotinib (bei nachgewiesener EGFR-Mutation) oder Bevacizumab gewechselt werden (32).

Aufgrund der mit einer platinhaltigen Chemotherapie verbundenen Toxizitäten wird diese für Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand (EGOG 3 und schlechter) nicht empfohlen. Sollten der EGFR- oder ALK-Mutationsstatus positiv sein, können entsprechende Proteinkinaseinhibitoren gegeben werden. Bei unbekanntem Mutationsstatus wird entsprechend der DGHO-Leitlinie eine zytotoxische Monotherapie empfohlen. Als Alternative zu beiden Therapieoptionen kann jedoch auch Best Supportive Care (BSC) als alleinige Behandlung in Betracht gezogen werden (32).

### ***Zweitlinientherapie und weitere Therapielinien***

Bei Krankheitsprogression während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung wird aktuell eine platinhaltige Kombinationschemotherapie als Folgetherapie empfohlen. Ergänzend kann auch in Abhängigkeit des histologischen Typs Bevacizumab eingesetzt werden. Zusätzlich empfiehlt die DGHO, bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen im Falle einer TKI-Resistenz eine Tumorbiopsie durchzuführen und auf eine erworbene T790M-Mutation zu untersuchen. Bei Nachweis einer T790M-Mutation spricht die DGHO explizit eine Empfehlung zum Einschluss dieser Patienten in klinische Studien mit einem T790M-spezifischen TKI der „dritten Generation“ aus (32). Patienten, die eine bestätigte ALK- oder ROS1-Translokation aufweisen, können bei fortschreitender Erkrankung unter oder nach einer primären ALK/ROS1 TKI-Behandlung Ceritinib erhalten.

Bei Progression während oder nach einer primären Chemotherapie kann ein entsprechender Proteinkinaseinhibitor (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib und Crizotinib) verwendet werden, sofern bestätigte genetische Veränderungen vorliegen (EGFR-Mutationen, ALK-/ROS1-Translokationen). Sollte der Mutationsstatus unbekannt sein, empfiehlt die DGHO bei Nicht-Platteneithelkarzinomen Monotherapien mit Docetaxel, Pemetrexed oder Erlotinib und bei Plattenzellkarzinomen eine Monotherapie mit Nivolumab (32).

Für Patienten mit erneuter Krankheitsprogression nach der Zweitlinientherapie (dritte und spätere Therapielinien) gibt es aktuell keine eindeutigen Therapieempfehlungen. Die weitere Behandlung liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes und wird patientenindividuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und den Wünschen des Patienten festgelegt. Mögliche Therapieoptionen stellen weitere Mono- oder Kombinationstherapien mit Zytostatika der zweiten und dritten Generation dar. Konkrete Empfehlungen zur Verwendung bestimmter Wirkstoffe in dieser Behandlungssituation liegen derzeit jedoch nicht vor.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Fortsetzung der vorherigen Therapie kann trotz erneuter Krankheitsprogression im Einzelfall eine Option sein. Sollte sich der Allgemeinzustand des Patienten weiter verschlechtern und eine gezielte Krebstherapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung und der Kontrolle tumorassoziierter Symptome nicht mehr infrage kommen, bleibt bis auf weiteres nur BSC als Behandlungsmöglichkeit (32, 33).

**Wirkmechanismus weiterer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel**

Nachfolgend werden die Wirkmechanismen von im Anwendungsgebiet (AWG) zugelassenen Arzneimitteln beschrieben, die in den genannten Leitlinien gelistet sind und/oder vom G-BA bei der Recherche und Synopse zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Osimertinib nach § 35a SGB V identifiziert wurden (35). Die dargestellten Arzneimittel werden zur Übersicht in drei Kategorien eingeteilt.

**1. Chemotherapeutika**

- Platinhaltige Verbindungen (*Cisplatin, Carboplatin*)
- Antimetabolite (*Pemetrexed, Gemcitabin*)
- Spindelgifte (*Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin, Vindesin*)
- Alkylierende Agenzien (*Ifosfamid, Mitomycin*)
- Topoisomerasehemmer (*Etoposid*)

**2. Proteinkinaseinhibitoren**

- EGFR TKI (*Afatinib, Erlotinib, Gefitinib*)
- ALK-Inhibitoren (*Ceritinib, Crizotinib*)
- Angiokinaseinhibitoren (*Nintedanib*)

**3. Antikörper**

- Monoklonale Antikörper (*Bevacizumab, Nivolumab, Ramucirumab, Necitumumab*)

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

Kategorie	Handelsname <sup>a</sup>	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
<b>Chemotherapeutika</b>				
Platinhaltige Verbindungen	Cisplatin Accord	Cisplatin	L01XA01	Cisplatin Accord wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (36).
	Carboplatin-GRY <sup>®</sup>	Carboplatin	L01XA02	Häufiger Off Label-Einsatz von Carboplatin aufgrund geringer Toxizitäten, daher wird Carboplatin trotz der Zulassungsbeschränkung auf das kleinzellige Bronchialkarzinom bei der Behandlung des NSCLC berücksichtigt (37, 38).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kategorie	Handelsname <sup>a</sup>	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Antimetabolite	Gemcitabin Kabi	Gemcitabin	L01BC05	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden (39).
	Alimta <sup>®</sup>	Pemetrexed	L01BA04	<p>ALIMTA<sup>®</sup> 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 (40).</p> <p>ALIMTA<sup>®</sup> 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 (40).</p> <p>ALIMTA<sup>®</sup> in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (40).</p>
Spindelgifte	Docetaxel Accord	Docetaxel	L01CD02	<p>Docetaxel Accord ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt (41).</p> <p>Docetaxel Accord ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt (41).</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kategorie	Handelsname <sup>a</sup>	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
	Paclitaxel-HEXAL <sup>®</sup>	Paclitaxel	L01CD01	Paclitaxel-HEXAL <sup>®</sup> in Kombination mit Cisplatin ist zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht angezeigt sind (42).
	Eldisine <sup>®</sup>	Vindesin	L01CA03	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV) (43).
	Bendarelbin	Vinorelbin	L01CA04	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4) (44).
Alkylierende Agenzien	Holoxan <sup>®</sup>	Ifosfamid	L01AA06	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren (45).
	Mitomycin 2 medac	Mitomycin	L01DC03	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom [...] (46).
Topoisomerasehemmer	Riboposid <sup>®</sup>	Etoposid	L01CB01	Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%) (47).
<b>Proteinkinaseinhibitoren</b>				
EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren	Giotrif <sup>®</sup>	Afatinib	L01XE13	GIOTRIF <sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (48).
	Tarceva <sup>®</sup>	Erlotinib	L01XE03	Tarceva <sup>®</sup> ist zur First Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt (49).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kategorie	Handelsname <sup>a</sup>	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
				<p>Tarceva<sup>®</sup> ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt (49).</p> <p>Tarceva<sup>®</sup> ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat (49).</p>
	Iressa <sup>®</sup>	Gefitinib	L01XE02	IRESSA <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (50).
ALK-Inhibitoren	Zykadia <sup>®</sup>	Ceritinib	L01XE28	Zykadia <sup>®</sup> wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden (51).
	Xalkori <sup>®</sup>	Crizotinib	L01XE16	XALKORI <sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) (52).
Angiokinase-inhibitoren	Vargatef <sup>®</sup>	Nintedanib	L01XE31	Vargatef <sup>®</sup> 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 (53).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kategorie	Handelsname <sup>a</sup>	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
<b>Antikörper</b>				
Monoklonale Antikörper	Avastin <sup>®</sup>	Bevacizumab	L01XC07	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet (54).
	Cyramza <sup>®</sup>	Ramucirumab	L01XC21	Cyramza <sup>®</sup> 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).
	OPDIVO <sup>®</sup>	Nivolumab	L01XC17	OPDIVO <sup>®</sup> ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert (56).
	Portrazza <sup>®</sup>	Necitumumab	L01XC22	Portrazza <sup>®</sup> 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 (57).
<p>a: Für Wirkstoffe, die in mehreren Präparaten enthalten sind, ist stellvertretend nur ein Präparat aufgeführt.  ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code ; EGFR-TK: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-Tyrosinkinase; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>				

**1. Chemotherapeutika**

Chemotherapeutika hemmen Prozesse des Zellwachstums und der Zellteilung. Sie wirken daher vor allem auf Zellen mit einer hohen Zellteilungsrate, wie z.B. Epithelzellen und Tumorzellen. Die Wirkung von Chemotherapeutika ist generell unspezifisch und mit schweren Nebenwirkungen verbunden. In Abhängigkeit ihrer jeweiligen zellulären Wirkmechanismen werden Chemotherapeutika in verschiedene Gruppen eingeteilt. Man unterscheidet platinhaltige Verbindungen, Antimetabolite, alkylierende Agenzien, Spindelgifte und Topoisomerasehemmer. Nachfolgend werden die Wirkweisen dieser Substanzklassen und deren Verträglichkeit beschrieben.

*Platinhaltige Verbindungen (Cisplatin, Carboplatin)*

Platinverbindungen, wie z.B. Cisplatin und Carboplatin, sind hochreaktive Substanzen und können sehr leicht kovalent an die Purin- und Pyrimidinbasen der Desoxyribonukleinsäure (DNA) binden. Durch die bifunktionellen Eigenschaften der Platinverbindungen sind diese in der Lage, Vernetzungen sowohl innerhalb eines DNA-Strangs als auch zwischen verschiedenen DNA-Strängen zu bewirken. Dadurch wird die DNA-Replikation im Vorfeld der Zellteilung blockiert. Diese Blockade induziert einen Zellzyklusarrest und führt schließlich zur Apoptose (58, 59).

Cisplatin und Carboplatin sind für die Therapie verschiedener Tumorerkrankungen zugelassen (36, 37) und werden bei der Behandlung des NSCLC häufig in Form von Kombinationschemotherapien mit anderen zytostatischen Substanzen (z.B. Pemetrexed) eingesetzt. Generell weist Carboplatin ein etwas günstigeres Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil auf als Cisplatin und ist deshalb für Patienten mit bestimmten Komorbiditäten, wie z.B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, besser verträglich. Carboplatin wird daher trotz einer eingeschränkteren Zulassung oftmals gemäß Anlage VI der G-BA Arzneimittelrichtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) im Off Label-Bereich bei Patienten mit NSCLC verwendet (38).

Da die Wirkung von Platinverbindungen generell unspezifisch ist, geht die Verwendung im Kontext von Tumortherapien mit erheblichen Nebenwirkungen einher. Diese äußern sich u.a. in gastrointestinalen Beschwerden (Erbrechen, Durchfall, verminderter Appetit), hämatologischen Zytopenien, neurologischen Beschwerden (Lähmungserscheinungen, Ausfall von Sehnenreflexen) und nephrologischen Dysfunktionen (36, 37).

*Antimetabolite (Pemetrexed, Gemcitabin)*

Zu den Antimetaboliten zählen Substanzen, welche strukturverwandt zu natürlichen Metaboliten sind, jedoch deren zellulären Stoffwechselweg hemmen.

Pemetrexed gehört innerhalb der Antimetabolite zu der Gruppe der sogenannten Antifolate, welche folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbrechen (60). Zu diesen Prozessen gehört auch die Neusynthese von (Desoxy-)Ribonukleotiden, den Bausteinen der DNA und Ribonukleinsäure (RNA). Durch den Mangel an Nukleotiden werden sowohl die DNA-Replikation als auch die Bildung der Boten-RNA blockiert. Infolgedessen kann die Zelle sich nicht mehr teilen, was wiederum zur Apoptose führt (40).

Bedingt durch seine unspezifische Wirkung weist Pemetrexed ebenfalls ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf. Die Gabe von Pemetrexed führt beispielsweise häufig zu hämatologischen Zytopenien, peripheren Neuropathien, gastrointestinalen Beschwerden (Durchfall, Erbrechen) und dermatologischen Symptomen (Hautrötung, Hautabschuppung) (40).

Gemcitabin ist ein Pyrimidin-Analogon und wird intrazellulär zu wirksamen Diphosphat-Nukleosiden und Triphosphat-Nukleosiden umgesetzt. Diese blockieren vor allem die Synthese von Desoxycytidintriphosphat (dCTP) und konkurrieren während der DNA-Replikation mit vorhandenem dCTP um den Einbau in die DNA. Durch die Unterdrückung der DNA-Synthese und der dadurch ausbleibenden Zellteilung kommt es schließlich zur Apoptose der Zelle (39, 61).

Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Behandlung gehören: Leukopenie, Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, erhöhte Leberwerte (Transaminase, alkalische Phosphatase), Proteinurie und Hämaturie sowie Atemnot und allergische Hautausschläge (39).

#### *Spindelgifte (Docetaxel, Paclitaxel, Vindesin, Vinorelbin)*

Während der Zellteilung werden mithilfe der Mikrotubuli, welche auf einem dynamischen Gleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation einzelner Tubulinmonomere basieren, die kondensierten Chromosomen auf die beiden Tochterzellen verteilt. Die Mikrotubuli bilden in ihrer Gesamtheit den sogenannten Spindelapparat und spielen aufgrund ihrer Motorfunktion eine entscheidende Rolle bei der Zellteilung. Werden der Auf- oder Abbau der Mikrotubuli gestört, führt dies während der Zellteilung zum Ausbleiben der Chromosomensegregation und letztlich zur Apoptose der Zelle (62, 63).

Pflanzliche Alkaloide, wie z.B. die Vinca-Alkaloide Vinorelbin und Vindesin, oder Terpene, wie z.B. die Taxane Paclitaxel und Docetaxel, beeinträchtigen in erheblichem Maße die Polymerisation und Depolymerisation der Mikrotubuli (41-44). Aufgrund dieser Eigenschaften werden diese pflanzlichen Zytostatika bereits seit vielen Jahren in der Therapie maligner Tumorerkrankungen eingesetzt.

Neben ihrer zentralen Funktion bei der Zellteilung bilden Mikrotubuli auch die Basis des Zytoskeletts und sind an intrazellulären Transportprozessen beteiligt wie z.B. dem axonalen Transport. Während einer Therapie mit Spindelgiften treten deshalb dosisabhängige unerwünschte Nebenwirkungen häufiger auf. Dazu zählen vor allem hämatologische Zytopenien und periphere Neuropathien (41-44, 62, 63).

#### *Alkylierende Agenzien (Ifosfamid, Mitomycin)*

Alkylierende Stoffe, wie z.B. Ifosfamid und Mitomycin sind reaktionsfähige Alkylverbindungen, deren Metaboliten nach Aufnahme in den Körper kovalent an die nukleophilen Gruppen der DNA-Basen binden können (64, 65). Vergleichbar mit den Platinverbindungen besitzen auch alkylierende Agenzien bifunktionelle Eigenschaften, die zu Quervernetzungen und Brüchen von DNA-Strängen führen. Solche Schäden inhibieren die DNA-Replikation und verhindern somit indirekt die Zellteilung. Der damit einhergehende Zellzyklusarrest führt schließlich zum programmierten Zelltod (45, 46, 64).

Alkylierende Agenzien haben ein ähnliches Wirkprinzip wie Platinderivate und eine sehr unspezifische Wirkung, woraus ebenfalls ein ungünstiges Sicherheitsprofil resultiert. Zu den häufigen bzw. sehr häufigen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Gabe von Ifosfamid und Mitomycin gehören vor allem hämatologische Zytopenien, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Appetitlosigkeit, metabolische Azidose), gastrointestinale Beschwerden (Erbrechen, Durchfall) und dermatologische Veränderungen (Alopezie, allergische Hautausschlag) (45, 46).

#### *Topoisomerasehemmer (Etoposid)*

Einige zelluläre Prozesse beruhen auf Sekundärstrukturveränderungen der DNA. Zu diesen Prozessen gehören u.a. die DNA-Replikation, die Chromosomenkondensation und die Chromosomensegregation während der Zellteilung (66, 67). Maßgeblich für die Modulation der DNA-Struktur im Kontext der genannten Prozesse ist das Enzym Topoisomerase II. Der zu den pflanzlichen Glykosiden gehörende Stoff Etoposid stellt einen spezifischen Inhibitor der Topoisomerase II dar. Durch die Hemmung dieses Enzyms werden Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA induziert (47), welche schließlich zum Zellzyklusarrest und zur Apoptose führen.

Auch die Wirkung von Etoposid ist sehr unspezifisch, sodass die Gabe von Etoposid vergleichbar zu anderen zytostatischen Arzneimitteln zu einer Vielzahl schwerer Nebenwirkungen führt. Generell treten z.B. hämatologische Zytopenien, gastrointestinale Beschwerden (Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen) und dermatologische Veränderungen (Alopezie, Ausschlag, Urtikaria) gehäuft auf (47).

#### **2. Proteinkinaseinhibitoren**

Chemotherapeutika gelten einerseits als sehr potente Medikamente, andererseits ist deren Gabe stets mit dem Auftreten von schweren Nebenwirkungen verbunden. Die Hauptursache für die schlechte Verträglichkeit ist die unspezifische Wirkweise dieser Arzneistoffe, unabhängig von der Expression bestimmter molekularer Marker. Neben malignen Zellen werden auch gesunde Zellen, welche eine physiologisch erhöhte Zellteilungsrate besitzen, wie z.B. Epithelzellen der Haut, von Schleimhäuten oder des Darms, angegriffen.

Basierend auf der Identifizierung NSCLC-relevanter molekularer Marker, wie z.B. EGFR, ALK oder ROS1, werden zunehmend spezifischere Arzneimittel wie EGFR TKI und ALK-/ROS1-Inhibitoren entwickelt, die aufgrund ihrer zielgerichteten Wirkweise für Patienten verträglicher sind.

*EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib)*

In Deutschland waren bislang die EGFR TKI Afatinib, Erlotinib und Gefitinib zugelassen. Während Erlotinib und Gefitinib reversible Inhibitoren sind, bindet Afatinib irreversibel an die Tyrosinkinasedomäne (13, 68). Durch das Ausbleiben der Rezeptoraktivierung werden vor allem der MAP-Kinase- und der IP3-Kinase-Signaltransduktionsweg blockiert, sodass die Apoptose induziert wird (69). In vitro-Studien haben gezeigt, dass alle drei TKI die Phosphorylierung der Tyrosinkinasedomäne sowohl bei mutierten Formen des EGFR als auch bei der Wildtypform unterdrücken (28). Darüber hinaus inhibiert Afatinib auch die verwandten RTK ERBB2 und ERBB4 und gilt daher als pan-HER-Inhibitor (68).

Im Vergleich zu klassischen Chemotherapeutika sind EGFR TKI für Patienten generell besser verträglich. Dennoch kann deren Einnahme auch mit Nebenwirkungen einhergehen, welche vermutlich durch die Inhibition der EGFR-Wildtypform verursacht werden (20). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen insbesondere gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Erbrechen), dermatologische Veränderungen (Alopezie, Hautausschlag) und ophthalmologische Erkrankungen (Konjunktivitis) (48-50, 70, 71).

*ALK-Inhibitoren (Crizotinib, Ceritinib)*

Bei Patienten mit NSCLC definieren EGFR-Mutationen und ALK-/ROS1-Translokationen jeweils genetisch distinkte Patientengruppen. Die Beobachtung, dass EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen sich möglicherweise gegenseitig ausschließen, verdeutlicht die Notwendigkeit an zielgerichteten Therapien für Krebspatienten mit spezifischen molekulargenetischen Veränderungen (24, 72).

ALK ist ebenfalls ein Transmembranrezeptor mit einer intrazellulären Tyrosinkinasedomäne. Dieser Rezeptor besitzt eine pro-apoptotische Wirkung im inaktiven Zustand und eine anti-apoptotische Wirkung im aktiven Zustand. Derzeit sind in Deutschland die ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib zur Behandlung des ALK-mutations-positiven NSCLC zugelassen. Beide Substanzen blockieren die Bindung von ATP an die Kinasedomäne und unterdrücken daher eine pathophysiologische Aktivierung des Rezeptors (73, 74). Auch ALK-Inhibitoren verursachen oftmals gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Erbrechen) und Sehstörungen (51, 52).

*Angiokinaseinhibitoren (Nintedanib)*

Bösartige Gewebeveränderungen gehen mit einer Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) einher. Die Rationale für den Einsatz von Angiokinaseinhibitoren beruht auf der Unterdrückung der tumor-assoziierten Angiogenese. Nintedanib inhibiert drei unterschiedliche Subtypen von RTK (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, Platelet Derived Growth Factor Receptor  $\alpha$  &  $\beta$  und Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3) durch kompetitive Bindung an die ATP-Bindungstasche der jeweiligen Tyrosinkinasedomäne. Damit werden sowohl die Proliferation insbesondere von Endothelzellen und perivaskulären Zellen (Perizyten und vaskuläre glatte Muskelzellen) als auch intrazelluläre Signale, die für das Überleben dieser Zellen wichtig sind, blockiert. Zu den häufigsten durch Nintedanib hervorgerufenen Nebenwirkungen zählen Durchfall, Erbrechen, Hautauschlag und periphere Neuropathien (53).

**3. Antikörper (Bevacizumab, Nivolumab, Ramucirumab, Necitumumab)**

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Der VEGF ist ein zentraler Wachstumsfaktor bei der Angiogenese. Durch die Bindung von Bevacizumab an VEGF werden VEGF-vermittelte Signaltransduktionswege nicht aktiviert, sodass die tumor-assoziierte Angiogenese blockiert wird. Der therapeutische Ansatz ist somit vergleichbar mit einer Nintedanib-Therapie (54, 75). Bevacizumab wird bei der Behandlung des NSCLC hauptsächlich in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie eingesetzt. Darüber hinaus kann Bevacizumab im Rahmen einer Erhaltungstherapie verwendet werden. Die Behandlung mit Bevacizumab ruft häufig gastrointestinale Beschwerden, Neuropathien, Hypertonie, Blutungen und dermatologische Veränderungen hervor (54).

Nivolumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den Programmed Cell Death-1 (PD-1)-Rezeptor bindet. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität und hat daher eine immunsupprimierende Wirkung. Nivolumab blockiert die Interaktion des Rezeptors mit seinen natürlichen Liganden PD-L1 und PD-L2 und verhindert somit die Aktivierung des Rezeptors. Dadurch wird eine verstärkte immunologische Tumorabwehrreaktion erreicht (56, 76). Patienten mit NSCLC, die mit Nivolumab behandelt wurden, leiden häufig bis sehr häufig an gastrointestinalen Beschwerden und zeigen dermatologische Veränderungen. Zudem wurden u.a. Veränderungen der Leber- und Nierenwerte unter Therapie beobachtet (56).

Ramucirumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den VEGF Rezeptor-2, der an der Angiogenese maßgeblich beteiligt ist. Durch die spezifische Bindung an den VEGF Rezeptor-2 blockiert Ramucirumab die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D und inhibiert die Aktivierung des Rezeptors. Ramucirumab neutralisiert dadurch die VEGF-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit Ramucirumab beobachtet wurden, waren Neutropenie, Fatigue/Asthenie, Leukopenie, Epistaxis, Diarrhoe und Stomatitis. Gastrointestinale und arterielle thromboembolische Ereignisse waren die schwersten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Ramucirumab auftraten (55).

Necitumumab ist ein monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an den EGFR bindet. Die Ligandenbindungsstelle wird blockiert, somit die Aktivierung durch alle bekannten Liganden verhindert und relevante biologische Folgeschritte in vitro inhibiert. Zudem induziert Necitumumab in vitro die Internalisierung und den Abbau von EGFR. Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Necitumumab-Therapie in einer randomisierten Studie berichtet wurden, sind Erbrechen, Stomatitis, Hautreaktionen und Pyrexie (57).

### **Positionierung von Osimertinib**

Bisher war in Deutschland kein zugelassenes Arzneimittel verfügbar, welches eine erworbene Resistenz gegen die EGFR TKI-Therapie, die infolge der T790M-Mutation und dem klonalen Selektionsdruck entstanden ist, überwinden kann. Eine T790M-bedingte TKI-Resistenz kann insbesondere bei etwa 50 bis 60% der Patienten mit einer vorherigen EGFR TKI-Behandlung auftreten (22). In seltenen Fällen (1 bis 2%) kann die T790M-Mutation auch als sogenannte de novo Mutation bei EGFR TKI-naiven Patienten nachgewiesen werden (25). Patienten mit einer erworbenen T790M-Resistenzmutation haben bisher nach Versagen der EGFR TKI-Behandlung eine nachfolgende Kombinationschemotherapie erhalten. Jedoch sind die Ansprechraten auf eine Chemotherapie gering, und das Risiko für die Patienten, schwere Nebenwirkungen zu erfahren, ist sehr hoch. Aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung leiden die Patienten ohnehin an schweren krankheitsbedingten Symptomen, wie z.B. Husten, Dyspnoe und Schmerzen, sodass ihre Lebensqualität stark eingeschränkt ist.

Über 60% der Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC, welche Osimertinib einmal täglich oral eingenommen haben, sprachen auf die Behandlung an. Damit steht mit Osimertinib erstmalig für diese Patientenpopulation eine zielgerichtete und wirksame Therapieoption zur Verfügung. Der Wirkmechanismus von Osimertinib ist hochspezifisch, was sich besonders durch die geringe Bindungsaffinität gegenüber der Wildtypform des EGFR und gegenüber anderen RTK zeigt (28). Der hochspezifische Wirkmechanismus geht zudem mit einem günstigen Sicherheitsprofil einher. Die Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Osimertinib verbunden sind, sind mehrheitlich schwach bis moderat ausgeprägt und sind vergleichbar zu bekannten TKI-assoziierten Nebenwirkungen. Insgesamt besitzt Osimertinib aufgrund seiner eindrucksvollen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit sowie vor dem Hintergrund der besonderen Krankheitsschwere eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC ein positives Nutzen/Risiko-Profil.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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>
TAGRISSO® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors <i>Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI</i>	Nein	02.02.2016	A
TAGRISSO® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors <i>Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI</i>	Nein	02.02.2016	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 beruhen auf dem Wortlaut der Fachinformation von TAGRISSO® (Stand: Februar 2016) (77).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei der Behandlung EGFR TKI-erfahrener und EGFR TKI-naiver Patienten wurden in verschiedenen Teilen der Zulassungsstudien untersucht. Aus diesem Grund wird das Anwendungsgebiet im vorliegenden Dossier in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:

1. Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI (Kodierung A)
2. Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI (Kodierung B)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**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 2-5 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 2-5: 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 2-5 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.*

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus stammen aus Zulassungsunterlagen der AstraZeneca GmbH sowie der Internetseite der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels und anderer Arzneimittel stammen aus den entsprechenden Fachinformationen und während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen. Die Hintergrundinformationen wurden aus Primär- und Sekundärliteratur sowie aus relevanten Leitlinien entnommen. Bei Übersichtsarbeiten wurden die darin getroffenen Aussagen mit den Originalarbeiten auf inhaltliche Konsistenz überprüft.

## 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. Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. Signalling by receptor tyrosine kinases. Annual review of biochemistry. 1993;62:453-81.
2. van der Geer P, Hunter T, Lindberg RA. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. Annual review of cell biology. 1994;10:251-337.
3. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. Endocrine-related cancer. 2001;8(1):11-31.
4. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. Nature. 2001;411(6835):355-65.
5. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. Nature reviews Cancer. 2005;5(5):341-54.
6. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. The New England journal of medicine. 2005;353(2):172-87.
7. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. European journal of cancer. 2001;37 Suppl 4:S9-15.
8. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nature reviews Cancer. 2007;7(3):169-81.
9. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncogene. 2009;28 Suppl 1:S24-31.
10. Ono M, Hirata A, Kometani T, Miyagawa M, Ueda S, Kinoshita H, et al. Sensitivity to gefitinib (Iressa, ZD1839) in non-small cell lung cancer cell lines correlates with dependence on the epidermal growth factor (EGF) receptor/extracellular signal-regulated kinase 1/2 and EGF receptor/Akt pathway for proliferation. Molecular cancer therapeutics. 2004;3(4):465-72.
11. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. Science. 2004;305(5687):1163-7.
12. Torti D, Trusolino L. Oncogene addiction as a foundational rationale for targeted anti-cancer therapy: promises and perils. EMBO molecular medicine. 2011;3(11):623-36.
13. Bronte G, Rolfo C, Giovannetti E, Cicero G, Pauwels P, Passiglia F, et al. Are erlotinib and gefitinib interchangeable, opposite or complementary for non-small cell lung cancer treatment? Biological, pharmacological and clinical aspects. Critical reviews in oncology/hematology. 2014;89(2):300-13.
14. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heal of cancer. Science. 2002;297(5578):63-4.
15. Kosaka T, Yamaki E, Mogi A, Kuwano H. Mechanisms of resistance to EGFR TKIs and development of a new generation of drugs in non-small-cell lung cancer. Journal of biomedicine & biotechnology. 2011;2011:165214.
16. Lampaki S, Lazaridis G, Zarogoulidis K, Kioumis I, Papaiwannou A, Tsirgogianni K, et al. Defining the role of tyrosine kinase inhibitors in early stage non-small cell lung cancer. Journal of Cancer. 2015;6(6):568-74.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *The oncologist*. 2015;20(4):400-10.
18. Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a review. *Onkologie*. 2013;36(9):510-8.
19. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine*. 2010;362(25):2380-8.
20. Matikas A, Mistriotis D, Georgoulas V, Kotsakis A. Current and Future Approaches in the Management of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Resistance to EGFR TKIs. *Clinical lung cancer*. 2015;16(4):252-61.
21. Sebastian M, Schmittel A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*. 2014;23(131):92-105.
22. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014;11(8):473-81.
23. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine*. 2005;352(8):786-92.
24. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):175-80.
25. Yu HA, Arcila ME, Harlan Fleischut M, Stadler Z, Ladanyi M, Berger MF, et al. Germline EGFR T790M mutation found in multiple members of a familial cohort. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(4):554-8.
26. Heuckmann JM, Rauh D, Thomas RK. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and covalent EGFR inhibition in lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3417-20.
27. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(6):2070-5.
28. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014;4(9):1046-61.
29. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, Ballard P, Bethel PA, Box MR, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *Journal of medicinal chemistry*. 2014;57(20):8249-67.
30. Ward RA, Anderton MJ, Ashton S, Bethel PA, Box M, Butterworth S, et al. Structure- and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Journal of medicinal chemistry*. 2013;56(17):7025-48.
31. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(18):1689-99.
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2015.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-014: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2015.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vorgang 2015-B-014 AZD9291: Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie & Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V. 2015.
36. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
37. Teva GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY® 10 mg/ml [Stand: März 2015]. 2015.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2015.
39. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi 40 mg/ml [Stand: Mai 2013]. 2013.
40. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: November 2012]. 2012.
41. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Docetaxel Accord 20 mg/ml [Stand: Juli 2014]. 2014.
42. HEXAL AG. Fachinformation Paclitaxel HEXAL® [Stand: September 2005]. 2005.
43. Cell Pharm. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin) [Stand: Januar 2014]. 2014.
44. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarelbin 10 mg/ml (Vinorelbin) [Stand: Oktober 2013]. 2013.
45. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation HOLOXAN (Ifosamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
46. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin 2 medac [Stand: März 2014]. 2014.
47. Hikma Farmacêutica Portugal S.A. Fachinformation Riboposid® [Stand: Februar 2014]. 2014.
48. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® 20 mg Filmtabletten (Afatinib) [Stand: September 2013]. 2013.
49. Roche Registration Limited. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib) [Stand: Januar 2016]. 2016.
50. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA® 250 mg Filmtabletten (Gefitinib) [Stand: September 2014]. 2014.
51. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln (Ceritinib) [Stand: Juni 2015]. 2015.
52. Pfizer Limited. Fachinformation XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln (Crizotinib) [Stand: Januar 2015]. 2015.
53. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Vargatef® 100 mg Weichkapseln (Nintedanib) [Stand: März 2015]. 2015.
54. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin® (Bevacizumab) [Stand: März 2015]. 2015.

55. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml [Stand: Januar 2016]. 2016.
56. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml [Stand: Dezember 2015]. 2015.
57. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Februar 2016]. 2016.
58. Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2002;42(3):317-25.
59. Florea AM, Busselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers*. 2011;3(1):1351-71.
60. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer research*. 1997;57(6):1116-23.
61. Plunkett W, Huang P, Xu YZ, Heinemann V, Grunewald R, Gandhi V. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential. *Seminars in oncology*. 1995;22(4 Suppl 11):3-10.
62. Klute K, Nackos E, Tasaki S, Nguyen DP, Bander NH, Tagawa ST. Microtubule inhibitor-based antibody-drug conjugates for cancer therapy. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:2227-36.
63. Pasquier E, Kavallaris M. Microtubules: a dynamic target in cancer therapy. *IUBMB life*. 2008;60(3):165-70.
64. Siddik ZH. Mechanisms of Action of Cancer Chemotherapeutic Agents: DNA-Interactive Alkylating Agents and Antitumor Platinum-Based Drugs. *The Cancer Handbook 1st Edition Edited by Malcolm R Alison 2002*.
65. Warwick GP. The Mechanism of Action of Alkylating Agents. *Cancer research*. 1963;23:1315-33.
66. Baker RK, Kurz EU, Pyatt DW, Irons RD, Kroll DJ. Benzene metabolites antagonize etoposide-stabilized cleavable complexes of DNA topoisomerase IIalpha. *Blood*. 2001;98(3):830-3.
67. Watt PM, Hickson ID. Structure and function of type II DNA topoisomerases. *The Biochemical journal*. 1994;303 ( Pt 3):681-95.
68. Chen X, Zhu Q, Zhu L, Pei D, Liu Y, Yin Y, et al. Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2013;81(2):155-61.
69. Shih AJ, Telesco SE, Radhakrishnan R. Analysis of Somatic Mutations in Cancer: Molecular Mechanisms of Activation in the ErbB Family of Receptor Tyrosine Kinases. *Cancers*. 2011;3(1):1195-231.
70. Miller VA, Hirsh V, Cadranell J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(5):528-38.
71. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3335-41.

72. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2009;22(4):508-15.
73. Kanaan Z, Kloecker GH, Paintal A, Perez CA. Novel targeted therapies for resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: ceritinib and beyond. *OncoTargets and therapy.* 2015;8:885-92.
74. Rolfo C, Passiglia F, Castiglia M, Raez LE, Germonpre P, Gil-Bazo I, et al. ALK and crizotinib: after the honeymoon...what else? Resistance mechanisms and new therapies to overcome it. *Translational lung cancer research.* 2014;3(4):250-61.
75. Lauro S, Onesti CE, Righini R, Marchetti P. The use of bevacizumab in non-small cell lung cancer: an update. *Anticancer research.* 2014;34(4):1537-45.
76. Moreno BH, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *British Journal of Cancer.* 2015;112:1421-7.
77. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg & 80 mg Filmtabletten (Osimertinib) [Stand: Februar 2016]. 2016.