

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: 28.04.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	9
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	28
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	28
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	28
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	29
2.4 Referenzliste für Modul 2	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Weitere in Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet	16
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	28
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	29

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Aktivierung der Rezeptortyrosinkinasen und Darstellung häufiger Mutationen innerhalb der EGFR-Tyrosinkinasedomäne	10
Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Osimertinib und Strukturmodell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne	12
Abbildung 2-3: Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien ..	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
d.h.	Das heißt
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ErbB1-4	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homologue 1-4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER1-4	Human Epidermal Growth Factor Receptor 1-4
IGFR1	Insulin Growth Factor Receptor 1
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Insulin Receptor
MAP-Kinase	Mitogen Activated Protein Kinase
mg	Milligramm
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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
ROS1	c-ROS Oncogene 1
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SGB	Sozialgesetzbuch
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
u.a.	Unter anderem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Präambel

Seit dem 02.02.2016 ist Osimertinib für die 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) in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Das vorliegende Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V bezieht sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet. Die initiale Zulassung von Osimertinib erfolgte im Zuge eines beschleunigten Verfahrens und führte zunächst zu einer bedingten Zulassung unter der Auflage, dass AstraZeneca zu einem späteren Zeitpunkt weitere klinische Daten aus der laufenden Phase-III-Studie AURA3 (D5160C00003) vorlegt. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 15.12.2016 die Geltungsdauer des Beschlusses vom 15.09.2016 über die Nutzenbewertung von Osimertinib befristet. Gemäß den Tragenden Gründen soll bis zum 30.04.2017 ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eingereicht werden, welches auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie AURA3 basiert (1, 2). Die Auflage der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ wurde nun bereits mit den AURA3-Daten erfüllt und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt mit der positiven Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Opinion vom 23.02.2017 die Konversion zu einer „Vollzulassung“. Diese wurde am 24.04.2017 durch die EU Kommission erteilt. Im vorliegenden Nutzendossier werden zusätzlich zu den Ergebnissen der AURA3-Studie überarbeitete Daten des adjustierten historischen Vergleichs, der bereits im Dossier zur ersten Nutzenbewertung von Osimertinib eingereicht wurde, vorgelegt. In diesem werden EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-vorbehandelte progrediente Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen T790M-Mutation unter Osimertinib-Behandlung gegenüber einer vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT; Cisplatin plus Pemetrexed) bewertet. Im

Vergleich zum ersten Dossier konnte hier mit reiferen Daten und unter Berücksichtigung der Anmerkungen aus dem ersten Verfahren von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden (3).

Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven Lungenkarzinom werden laut der aktuellen S3-Leitlinie mit einem EGFR-TKI (Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib) behandelt. Trotz hoher Ansprechraten erfahren die meisten Patienten nach ca. neun bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz (4). Bei etwa 50 bis 60% der Patienten ist diese Resistenz auf eine T790M-Mutation zurückzuführen (5, 6). Dies betrifft in Deutschland im Mittel 1.187 Patienten (im Abschnitt 3.2.4 des Moduls 3A des vorliegenden Dossiers). Neben dieser erworbenen Resistenzmutation kann eine T790M-Mutation in seltenen Fällen bereits bei Patienten vorliegen, die noch keine Therapie mit einem EGFR-TKI erhalten haben (Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation). Die Anzahl der Patienten innerhalb dieser Teilpopulation liegt gemäß G-BA Beschluss vom 15.09.2016 bei insgesamt 10-50 Patienten (7). Diese geringe Anzahl der Patienten spiegelt sich auch in der Versorgungsrealität wider, da sie selten und in den meisten Fällen nur mit hochsensitiven Testverfahren, die nicht dem Versorgungsalltag entsprechen, identifiziert werden können.

Die Entscheidung der EMA, Osimertinib nicht nur für EGFR-TKI-vorbehandelte Patienten, sondern auch für die wenigen Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation zuzulassen, basierte neben dem Wirkungsmechanismus auch auf der Annahme, dass infolge der T790M-Mutation die bisher verfügbaren EGFR-TKI keine Behandlungsoption darstellen, und dass die Ansprechraten unter einer Osimertinib-Therapie besser sind als bei einer Chemotherapie bei Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC. Die molekularen Veränderungen bei einer T790M-Mutation bewirken eine Resistenz gegenüber bisherigen TKI sodass diese dementsprechend nicht mehr hinreichend am EGFR binden können. Die EMA folgert, dass es sich bei Osimertinib unabhängig von der Vorbehandlung und Therapielinie um eine geeignete Behandlungsalternative für Patienten mit einer T790M-Mutation handelt (8).

Aufgrund der äußerst niedrigen Prävalenz von Patienten mit einer nachgewiesenen *de novo* T790M-Mutation ist die Durchführung einer separaten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in dieser Patientenpopulation nicht zielführend, da diese aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht die geforderte Power zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede bei patientenrelevanten Endpunkten aufweisen und somit keine validen Ergebnisse liefern kann. Die Durchführung einer separaten Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit von Osimertinib in dieser Patientenpopulation bestätigt wird, wäre somit nicht nur überaus schwer zu realisieren, sondern auch noch langandauernd.

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die zu Osimertinib für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation vorliegen, stammen aus einer Kohorte der AURA-Studie (Phase-I), in der nicht vorbehandelte Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation zulassungskonform 80 mg Osimertinib täglich als Erstlinientherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC erhalten haben. Aus dieser Kohorte liegen Daten von lediglich vier Patienten vor, welche AstraZeneca bereits im ersten Bewertungsverfahren von Osimertinib

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(9) aufgearbeitet hat. Neuere Daten liegen nicht vor, wie die systematische Informationsbeschaffung im Abschnitt 4.3.2 des Moduls 4A des vorliegenden Dossiers ergab. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in der Erstlinienbehandlung bei nicht vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer EGFR-Mutation wird derzeit im Rahmen einer konfirmatorischen, randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie (FLAURA (D5160C00007)) untersucht (10). Die jedoch sehr niedrige Prävalenz einer *de novo* T790M-Mutation lässt auch mit dieser Studie nur eine eingeschränkte Interpretation der Daten für diese Patienten erwarten.

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Punkte wird im vorliegenden Dossier auf eine separate Darstellung der Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation verzichtet. Die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Daten sowie der gezeigte Zusatznutzen von Osimertinib gelten für die gesamte zugelassene Patientenpopulation.

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:	Osimertinib
Handelsname:	TAGRISSE®
ATC-Code:	L01XE35

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
11334365 ^a	EU/1/16/1086/001	40 mg	30 Filmtabletten
11334371 ^a	EU/1/16/1086/002	80 mg	30 Filmtabletten

a: Osimertinib wurde vorerst vom deutschen Markt genommen.

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 NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des 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 beispielsweise durch Hormone, Neurotransmitter oder Wachstumsfaktoren überwiegend mit Hilfe membranständiger Rezeptoren. Durch diese Rezeptoren werden die extrazellulären Signale ins Zellinnere übertragen. Rezeptortyrosinkinasen (RTK) sind über eine extrazelluläre aminoterminal Domäne und eine intrazelluläre carboxyterminale Domäne an diesem Signaltransduktionsweg beteiligt. Während mit Hilfe der extrazellulären Domäne ein Signal aufgenommen wird, dient die intrazelluläre Domäne als erste regulatorische Schaltstelle zur Modulation einer Vielzahl zellulärer Signalwege (11, 12). RTK werden, basierend auf Ligandenspezifität und definierten Expressionsmustern, in verschiedene Subgruppen unterteilt (11, 12). 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 (13).

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) (13). 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 Ankerpunkte für weitere Adapter- und Effektorproteine und stimulieren so zelluläre Signaltransduktionswege. Insbesondere der Mitogen Activated Protein Kinase (MAP-Kinase)-Signaltransduktionsweg und der Phosphoinositol-3-Kinase (PI3-Kinase)-Signaltransduktionsweg spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung zellbiologischer Prozesse, wie z.B. Proliferation, Apoptose und Migration (11, 14).

Aktivierende EGFR-Mutationen im Kontext des NSCLC

Veränderungen der EGFR-vermittelten Signalübertragung gehen oftmals mit unkontrollierten Zellteilungen einher. Dieser Zusammenhang konnte für eine Vielzahl bösartiger Gewebeveränderungen, einschließlich des NSCLC, nachgewiesen werden. Er beruht zum einen auf Veränderungen in der Expressionsstärke des EGFR oder einzelner EGFR-Liganden und zum anderen auf aktivierenden EGFR-Mutationen (15-18). Diese liegen häufig in der Nähe der ATP-Bindestelle der intrazellulären Tyrosinkinasedomäne und führen dazu, dass der EGFR ohne Ligandenbindung aktiviert wird. Zu den in diesem Kontext bekanntesten Mutationen gehören Deletionen in Exon 19 und Punktmutationen in Exon 21, die in einem Austausch von Leucin durch Arginin an Position 858 (L858R) im Rezeptorprotein resultieren (Abbildung 2-1B) (18, 19).

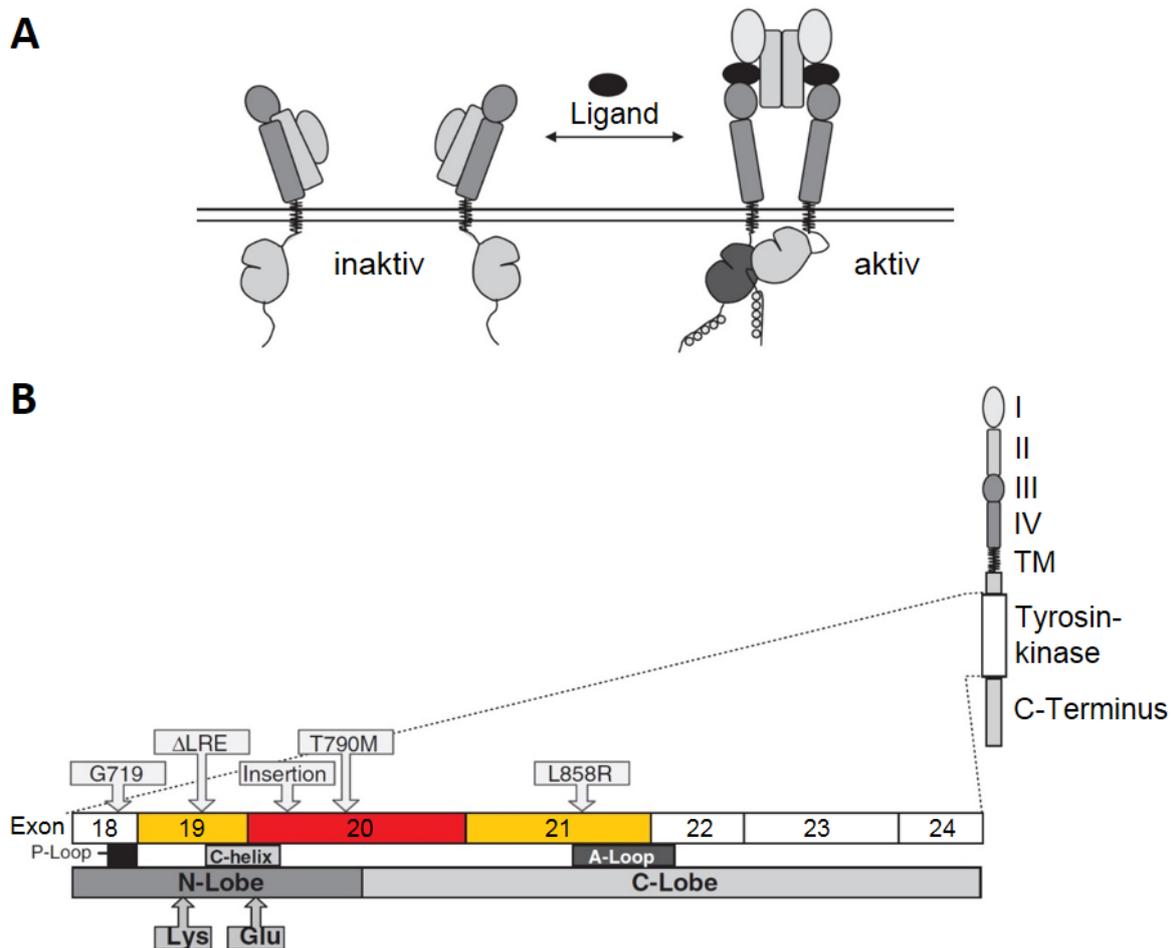


Abbildung 2-1: Aktivierung der Rezeptortyrosinkinasen und Darstellung häufiger Mutationen innerhalb der EGFR-Tyrosinkinasedomäne

(A) Im inaktiven Zustand liegen Rezeptortyrosinkinasen als Monomere in der Zellmembran vor. Bei Ligandenbindung homo- oder heterodimerisieren zwei Rezeptortyrosinkinase-Monomere. Dadurch wird die Tyrosinkinasedomäne aktiviert. (B) Mutationen, die die Aktivität der Tyrosinkinasedomäne modulieren, liegen hauptsächlich in den Exons 18 bis 21. Die häufigsten Mutationen sind in den Exons 19 und 21 zu finden (gelb). Die T790M-Mutation ist in Exon 20 lokalisiert (rot). Modifiziert nach Gazdar et al. 2009 (19).

Eine ligandenunabhängige Rezeptoraktivierung führt zu einer gesteigerten intrazellulären Signalweiterleitung mit der Konsequenz einer erhöhten Proliferation und Überleben maligner Zellen. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass das Wachstum von Tumorzellen von aktivierenden EGFR-Mutationen abhängig ist (20-23). Die „Oncogene Addiction“ bildete die Rationale für die Entwicklung von EGFR-TKI (24), welche entweder reversibel (Gefitinib, Erlotinib) oder irreversibel (Afatinib) an die ATP-Bindestelle der Tyrosinkinasedomäne binden und so nachgeschaltete Signaltransduktionswege blockieren (22, 25, 26). Etwa 55 bis 70% der Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven NSCLC sprechen auf die Behandlung mit den zuvor genannten TKI an (27-30), erfahren jedoch nach etwa 9 bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz (4). Tumorgewebe ist zellulär zumeist heterogen. Einzelne Zellklone können unter dem Einfluss eines TKI einen Selektionsvorteil erlangen 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 z.B. des EGFR dazu führen, dass die TKI ihre Wirkung verlieren (6). Bei ca. 50 bis 60% der Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven 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) der Tyrosinkinasedomäne (Abbildung 2-1B). Die zugrundeliegende genetische Mutation betrifft Exon 20 des EGFR-Gens (6, 31, 32). Eine T790M-Mutation kann auch bei 1 bis 2% TKI-naiver Patienten nachgewiesen werden (*de novo* T790M-Mutation) (33). 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 (34, 35).

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 Strukturmodell 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 (36-38).

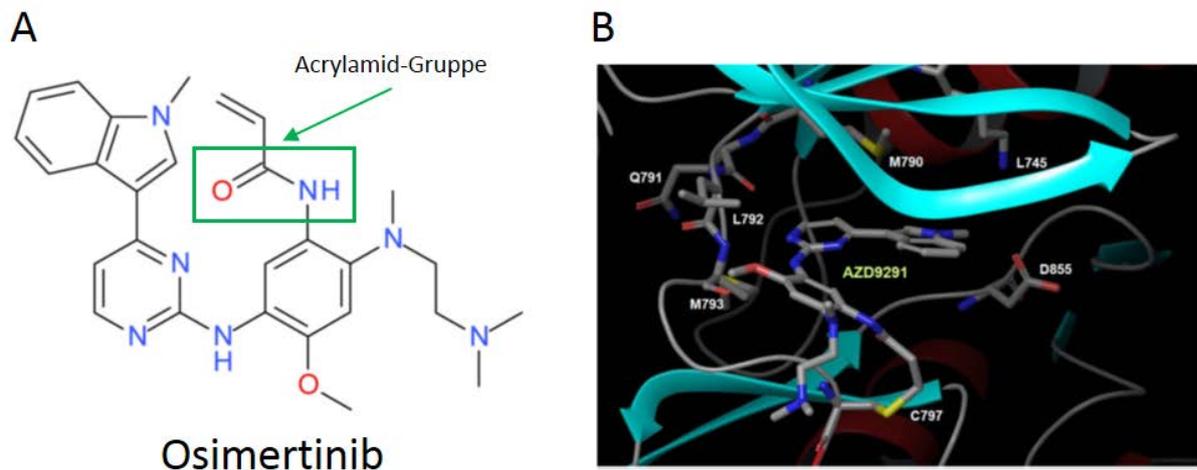


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Osimertinib und Strukturmodell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne

(A) Osimertinib enthält eine Acrylamid-Gruppe (grüner Kasten), die für die kovalente Bindung an das Cysteine 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 (36).

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Osimertinib eine sehr hohe Bindungsaffinität gegenüber mutationspositiven EGFR-Varianten aufweist und diese selektiv inhibiert. Bedingt durch die niedrige Bindungsaffinität zur Wildtypform wird dessen Aktivität jedoch nur marginal beeinflusst (36). 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 durch Osimertinib bedingte Veränderungen der Insulinkonzentration im Blut (37). 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 (36). Dieser Effekt wurde in klinischen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bestätigt (36, 39).

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, nicht-kleinzelligen NSCLC primär anhand der Empfehlungen aus der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms beschrieben. Diese wurde im Jahr 2010 von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft veröffentlicht (40) und befindet sich derzeit in Überarbeitung. Neben der S3-Leitlinie wird unterstützend die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (Stand November 2016) beschrieben (Abbildung 2-3) (41).

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 G-BA aus dem Protokoll zum Beratungsgespräch vom 09.04.2015 (42):

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

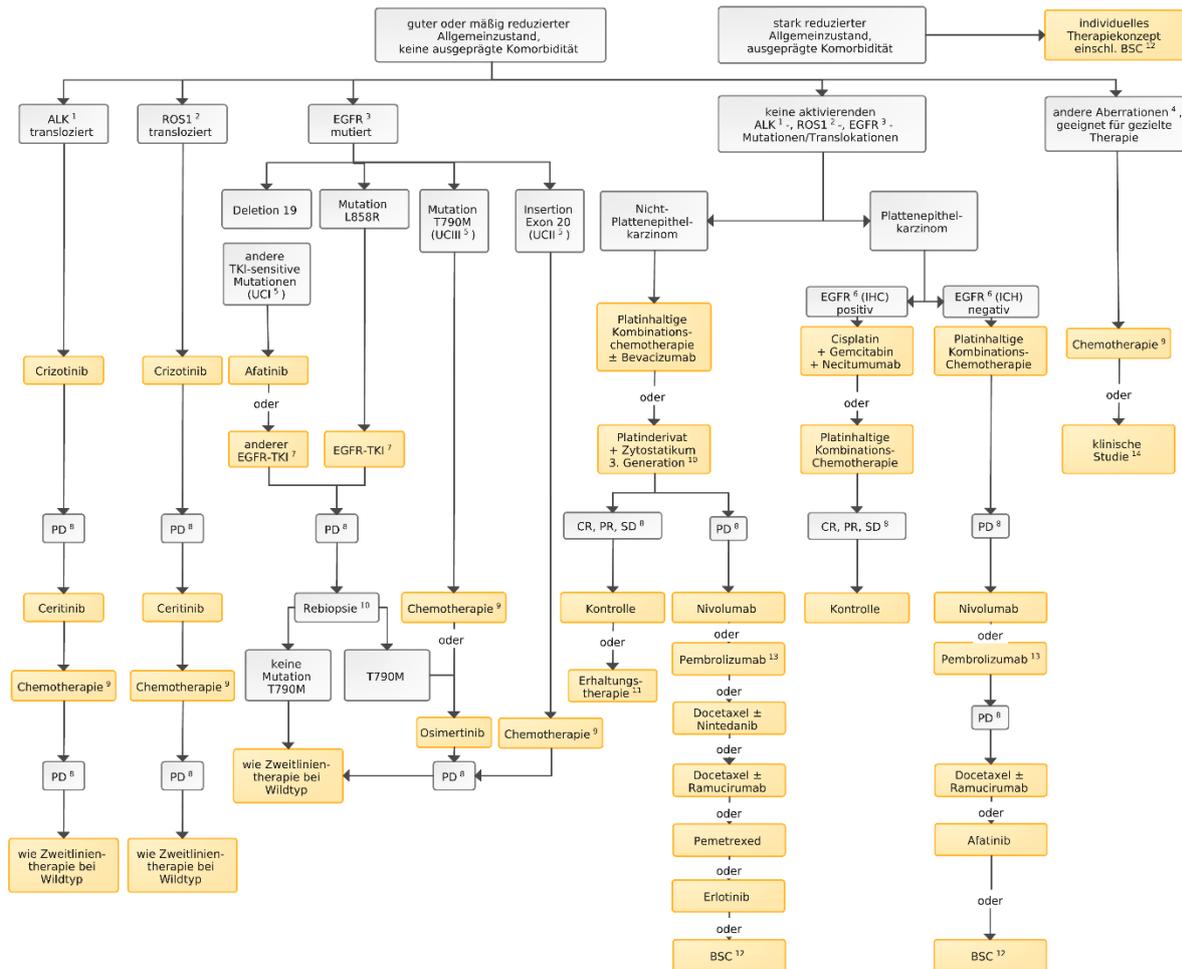


Abbildung 2-3: Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien
Quelle: DGHO 2016 (41).

Erstlinientherapie

Für Patienten in einem guten bis mäßig reduzierten Allgemeinzustand ohne ausgeprägte Komorbidität, bei denen eine Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokation, eine c-ROS Oncogene 1 (ROS1)-Translokation oder eine EGFR-Mutation mit Exon 19-Deletion bzw. eine L858R-Punktmutation in Exon 21 vorliegt, empfiehlt die DGHO eine Behandlung mit entsprechenden Proteinkinaseinhibitoren (ALK und ROS1: Crizotinib; EGFR: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib). Bei Patienten ohne aktivierende ALK-, ROS1- und EGFR-Mutationen/Translokationen sieht die DGHO bei Vorliegen eines Nicht-Plattenepithelkarzinoms eine platinhaltige Kombinationschemotherapie vor (41). Grundsätzlich ist dabei Cisplatin gegenüber Carboplatin vorzuziehen. Liegen bestimmte Komorbiditäten wie z.B. Niereninsuffizienz vor, 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 (40). Zusätzlich zu einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie kann der monoklonale Antikörper Bevacizumab gegeben werden. Für Patienten ohne aktivierende ALK-, ROS1- und EGFR-Mutationen/Translokationen empfiehlt

die DGHO bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms eine platinhaltige Kombinationstherapie (EGFR-Expression positiv oder negativ) oder eine Kombination aus Cisplatin, Gemcitabin und Nectinumab (EGFR-Expression positiv). Bei Vorliegen einer EGFR-Mutation mit Insertion am Exon 20 oder einer T790M-Mutation sind die Patienten analog den Empfehlungen für Patienten ohne aktivierende ALK-, ROS1- und EGFR-Mutationen/Translokationen zu behandeln. Bei Patienten mit T790M-Mutation liegen die Remissionsraten unter 20%. Alternativ können diese mit Osimertinib behandelt werden. Der Behandlungsalgorithmus für Patienten mit anderen Aberrationen (BRAF, RET, MET, HER2), für die eine gezielte Krebstherapie in Frage kommt, ist ebenfalls an das Schema für Patienten ohne aktivierende ALK-, ROS1- und EGFR-Mutationen/Translokationen angelehnt. Für Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand und mit ausgeprägter Komorbidität sollte ein individuelles Therapiekonzept inklusive der Option der Best Supportive Care (BSC) gewählt werden (41).

Zweitlinientherapie und weitere Therapielinien

Patienten mit ALK- oder ROS1-Translokationen können nach Versagen einer Crizotinib-Therapie mit Ceritinib behandelt werden. Bei Gabe einer Chemotherapie empfiehlt die DGHO die Anwendung einer pemetrexedhaltigen Kombinationstherapie nach Versagen eines ALK-Inhibitors. Bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen sollte nach TKI-Versagen eine Biopsie durchgeführt werden, um eine erworbene EGFR-T790M-Resistenzmutation zu untersuchen. Bei Nachweis einer EGFR-T790M-Mutation sollte eine Therapie mit Osimertinib erfolgen. Die Behandlung von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen ohne Nachweis einer EGFR-T790M-Mutation bei der Biopsie und Patienten mit EGFR-T790M-Mutation nach Versagen der Osimertinib-Therapie orientiert sich an der Behandlung von Patienten ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK-Aberrationen. Dies gilt entsprechend für die weitere Behandlung der Patienten mit ALK- oder ROS1-Translokationen nach Versagen von Ceritinib oder Chemotherapie und für die weitere Behandlung von Patienten mit EGFR-Mutation mit Insertion am Exon 20 nach Versagen einer Chemotherapie (41). Laut DGHO stehen für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK-Aberrationen in der Zweitlinie Nivolumab, Pembrolizumab, Docetaxel alleine oder in Kombination mit Nintedanib bzw. Ramucirumab, sowie Pemetrexed, Erlotinib oder Best Supportive Care zur Verfügung. Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK-Aberrationen stehen nach Krankheitsprogression zunächst Nivolumab oder Pembrolizumab zur Verfügung. In weiteren Therapielinien sieht die DGHO eine Therapie mit Docetaxel alleine oder in Kombination mit Ramucirumab sowie Afatinib oder Best Supportive Care vor.

Wirkmechanismus weiterer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel

Nachfolgend werden die Wirkmechanismen weiterer 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 (43). 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, Alectinib*)
- Angiokinaseinhibitoren (*Nintedanib*)

3. Antikörper

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

Tabelle 2-3: Weitere in Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

Kategorie	Handelsname ^a	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Chemotherapeutika				
Platinhaltige Verbindungen	Cisplatin Accord [®]	Cisplatin	L01XA01	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (44).
	Carboplatin-Accord [®]	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 (45, 46).
Antimetabolite	Gemcitabin onkovis [®]	Gemcitabin	L01BC05	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden (47).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kategorie	Handelsname ^a	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
	Alimta [®]	Pemetrexed	L01BA04	<p>ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur First Line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (48).</p> <p>ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist (48).</p> <p>ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (48).</p>
Spindelgifte	Docetaxel axios [®]	Docetaxel	L01CD02	<p>Docetaxel axios ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. (49).</p> <p>Docetaxel axios ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.(49).</p>
	Paclitaxel Accord [®]	Paclitaxel	L01CD01	<p>PACLITAXEL ACCORD in Kombination mit Cisplatin ist indiziert für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind. (50).</p>
	Eldisine [®]	Vindesin	L01CA03	<p>Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV) (51).</p>
	Vinorelbini-ratiopharm [®]	Vinorelbini	L01CA04	<p>Vinorelbini ist angezeigt zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4) (52).</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kategorie	Handelsname ^a	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Alkylierende Agenzien	Holoxan [®]	Ifosfamid	L01AA06	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren (53).
	Mitomycin 2 medac [®]	Mitomycin	L01DC03	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...] (54).
Topoisomerasehemmer	Riboposid [®]	Etoposid	L01CB01	Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%) (55).
Proteinkinaseinhibitoren				
EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren	Giotrif [®]	Afatinib	L01XE13	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, nonsmall cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1) (56).
	Tarceva [®]	Erlotinib	L01XE03	Tarceva ist zur First Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt (57). Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt (57).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kategorie	Handelsname ^a	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
				Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat (57).
	Iressa [®]	Gefitinib	L01XE02	IRESSA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (58).
ALK-Inhibitoren	Zykadia [®]	Ceritinib	L01XE28	Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden (59).
	Xalkori [®]	Crizotinib	L01XE16	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC) (60).
	Alecensa [®]	Alectinib	L01XE36	Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (61).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kategorie	Handelsname ^a	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Angiokinase-inhibitoren	Vargatef [®]	Nintedanib	L01XE31	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (62).
Antikörper				
Monoklonale Antikörper	Avastin [®]	Bevacizumab	L01XC07	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet (63). Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel- Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet (siehe Abschnitt 5.1) (63).
	Cyramza [®]	Ramucirumab	L01XC21	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie (64).
	OPDIVO [®]	Nivolumab	L01XC17	OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert (65).
	Portrazza [®]	Necitumumab	L01XC22	Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben (66).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kategorie	Handelsname ^a	Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
	KEYTRUDA [®]	Pembrolizumab	L01XC18	<p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben (67).</p>
<p>a: Für Wirkstoffe, die in mehreren Präparaten enthalten sind, ist stellvertretend nur ein Präparat aufgeführt. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code; EGFR-TK: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand1/2; TPS: Tumor Proportion Score</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 unterscheidet man 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 binden kovalent an die Purin- und Pyrimidinbasen der Desoxyribonukleinsäure (DNA). Die bifunktionellen Eigenschaften der Platinverbindungen bewirken Vernetzungen sowohl innerhalb eines DNA-Strangs als auch zwischen verschiedenen DNA-Strängen. Dadurch wird die DNA-Replikation im Vorfeld der Zellteilung blockiert. Diese Blockade induziert einen Zellzyklusarrest und führt schließlich zur Apoptose (68, 69).

Cisplatin und Carboplatin sind für die Therapie verschiedener Tumorerkrankungen zugelassen (44, 45) und werden bei der Behandlung des NSCLC häufig in Form von Kombinationschemotherapien mit anderen zytostatischen Substanzen (z.B. Pemetrexed) eingesetzt. Carboplatin ist nicht explizit zur Behandlung des NSCLC zugelassen. Trotz einer

eingeschränkter Zulassung wird Carboplatin jedoch oftmals als Kombinationstherapie gemäß Anlage VI der G-BA Arzneimittelrichtlinie im Off Label-Bereich bei Patienten mit NSCLC verwendet, da Carboplatin ein etwas günstigeres Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil als Cisplatin aufweist (46). Deshalb ist Carboplatin für Patienten mit bestimmten Komorbiditäten, wie z.B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, besser verträglich.

Da die Wirkung von Platinverbindungen generell tumorunspezifisch ist, geht die Verwendung mit erheblichen Nebenwirkungen einher. Diese äußern sich u.a. in gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen und Durchfall, hämatologischen Zytopenien, neurologischen Beschwerden wie Lähmungserscheinungen oder Ausfall von Sehnenreflexen und nephrologischen Dysfunktionen (44, 45).

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 (70). Zu diesen Prozessen gehört auch die Neusynthese von (Desoxy-)Ribonukleotiden, den Bausteinen der DNA und der 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 (48).

Bedingt durch seine unspezifische Wirkung weist Pemetrexed ebenfalls ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf. Die Gabe von Pemetrexed führt beispielsweise häufig zu hämatologischen Zytopenien, Neuropathien, gastrointestinalen Beschwerden (Durchfall, Erbrechen) und dermatologischen Symptomen (Hautrötung, Hautabschuppung) (48).

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 (47, 71).

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 (47).

Spindelgifte (Docetaxel, Paclitaxel, Vindesin, Vinorelbin)

Während der Zellteilung werden mithilfe der Mikrotubuli, für die ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation einzelner Tubulinmonomere charakteristisch ist, 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 Aufbau oder Abbau der Mikrotubuli gestört, führt dies während der Zellteilung zum Ausbleiben der Chromosomensegregation und letztlich zur Apoptose der Zelle (72, 73).

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 (49-52). 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 (49-52, 72, 73).

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 (74, 75). 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 (53, 54, 74).

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, allergischer Hautausschlag) (53, 54).

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 (76, 77). Maßgeblich für die Modulation der DNA-Struktur im Kontext der genannten Prozesse ist das Enzym Topoisomerase II. Der zu den pflanzlichen Glykosiden gehörende Wirkstoff Etoposid stellt einen spezifischen Inhibitor der Topoisomerase II dar. Durch die Hemmung dieses Enzyms werden Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA induziert (55), 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 (55).

2. Proteinkinaseinhibitoren

Die oben beschriebenen Chemotherapeutika gelten einerseits als sehr potente Medikamente, andererseits ist deren Gabe stets mit dem Auftreten von schweren Nebenwirkungen verbunden, die sich aus einer unspezifischen Wirkweise dieser Arzneistoffe generieren. Basierend auf der Identifizierung spezifischer molekularer Marker beim NSCLC, wie z.B. EGFR, ALK oder ROS1, wurden und werden weiterhin spezifische Arzneimittel wie EGFR-TKI und ALK-/ROS1-Inhibitoren entwickelt, die aufgrund ihrer zielgerichteten Wirkweise effektiver und 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 des EGFR (23, 78). Durch das Ausbleiben der Rezeptoraktivierung werden vor allem der MAP-Kinase- und der PI3-Kinase-Signaltransduktionsweg blockiert, sodass die Apoptose induziert wird (79). 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 (36). Darüber hinaus inhibiert Afatinib auch die verwandten RTK ErbB2 und ErbB4 und gilt daher als pan-HER-Inhibitor (78).

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 (30). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen insbesondere gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Erbrechen), dermatologische Veränderungen (Alopezie, Hautausschlag) und ophthalmologische Erkrankungen (Konjunktivitis) (56-58, 80, 81).

ALK-Inhibitoren (Crizotinib, Ceritinib, Alectinib)

Bei Patienten mit NSCLC definieren EGFR-Mutationen und ALK-/ROS1-Translokationen jeweils genetisch distinkte Patientengruppen.

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, Ceritinib und Alectinib zur Behandlung des ALK-mutationspositiven NSCLC zugelassen. Die Substanzen blockieren die Bindung von ATP an die Kinasedomäne und unterdrücken daher eine pathophysiologische Aktivierung des Rezeptors (82, 83). Auch ALK-Inhibitoren verursachen oftmals gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Erbrechen) und Sehstörungen (59-61).

Angiokinaseinhibitoren (Nintedanib)

Bösartige Gewebeeränderungen sind physiologisch auf die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) angewiesen. Daraus ableitend ergibt sich das Therapiekonzept von Angiokinaseinhibitoren zur Unterdrückung der tumorassoziierten Angiogenese. Nintedanib inhibiert drei unterschiedliche Subtypen von RTK (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor, Platelet Derived Growth Factor Receptor α & β 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 (62).

3. Antikörper

Monoklonale Antikörper (Bevacizumab, Ramucirumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Necitumumab)

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den VEGF. Der VEGF ist ein zentraler Wachstumsfaktor bei der Angiogenese. Durch die Bindung von Bevacizumab an VEGF werden VEGF-vermittelte Signaltransduktionswege und somit die Angiogenese blockiert. Der therapeutische Ansatz ist somit vergleichbar mit einer Nintedanib-Therapie (63, 84). Bevacizumab wird bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinoms in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie und in der Folge bis zum Fortschreiten der Erkrankung als Monotherapie angewendet. Darüber hinaus wird Bevacizumab bei Vorliegen von aktivierenden Mutationen des EGFR auch in Kombination mit Erlotinib eingesetzt. Die Behandlung mit Bevacizumab ruft häufig gastrointestinale Beschwerden, Neuropathien, Hypertonie, Blutungen und dermatologische Veränderungen hervor (63).

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 (65, 85). 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 der Therapie mit Nivolumab beobachtet (65).

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, Diarrhö und Stomatitis. Gastrointestinale und arterielle thromboembolische Ereignisse waren die schwersten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Ramucirumab auftraten (64).

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 (66).

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der durch Bindung an den PD-1-Rezeptor die Interaktion des Rezeptors mit seinen natürlichen Liganden PD-L1 und PD-L2 verhindert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität und hat daher eine immunsupprimierende Wirkung. Durch die Blockierung der Aktivierung des Rezeptors verstärkt Pembrolizumab die immunologische Tumorabwehr. Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Gabe von Pembrolizumab beobachtet wurden, sind Müdigkeit/Erschöpfung, Hautausschlag, Pruritus, Diarrhö, Übelkeit und Arthralgie (67).

Spezifität von Osimertinib bei T790M-bedingter TKI-Resistenz

Mit Erteilung der Zulassung von Osimertinib am 02. Februar 2016 ist in Deutschland erstmals ein Arzneimittel zugelassen, welches eine Resistenz gegen die EGFR-TKI-Therapie überwinden kann. Unter dem Einfluss eines TKI können einzelne Zellklone des Tumorgewebes einen Selektionsvorteil wie beispielsweise Veränderungen an der pharmakologischen Zielstruktur des EGFR erlangen, sodass die TKI ihre Wirkung verlieren und es schließlich zu erneutem Tumorwachstum kommt (6). Bei etwa 50 bis 60% der Patienten mit einer vorherigen EGFR-TKI-Behandlung kann eine T790M-bedingte TKI-Resistenz auftreten (6). In seltenen Fällen (1 bis 2%) kann die T790M-Mutation auch als sogenannte *de novo* Mutation bei EGFR-TKI-naiven Patienten nachgewiesen werden (33). Die zugrundeliegende genetische Mutation führt zu sterischen Veränderungen innerhalb der ATP-Bindetasche,

infolgedessen die Bindung der TKI verhindert wird, und deren Wirksamkeit abnimmt (34, 35). Im Gegensatz zu anderen TKI weist Osimertinib eine sehr hohe Bindungsaffinität sowohl gegenüber mutationspositiven EGFR-Varianten wie beispielsweise Exon 19 Deletionen und L858R als auch bei Vorliegen der T790M-Mutation auf, während eine niedrige Bindungsaffinität zur Wildtypform vorliegt (36). Das Tumorstadium kann daher bei Vorliegen einer T790M-Mutation durch Osimertinib effektiv und nachhaltig unterdrückt werden.

Patienten mit einer erworbenen T790M-Resistenzmutation, d.h. nach vorheriger EGFR-TKI-Therapie, haben vor der Zulassung von Osimertinib eine 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.

Osimertinib stellt für diese Patientenpopulation eine zielgerichtete und wirksame Therapieoption dar. Der Wirkmechanismus von Osimertinib ist hochspezifisch an Tumorzellen mit T790M-mutierten EGFR. Eine Abgrenzung über die geringe Bindungsaffinität gegenüber der Wildtypform des EGFR und gegenüber anderen RTK (36) bewirkt zudem ein sehr günstiges Sicherheitsprofil. 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. Dies wurde von der EMA im Rahmen der Bewertung der Phase-III-Studie AURA3 erneut bestätigt. Da mit der Einreichung und der positiven Bewertung der AURA3-Studie die Auflage der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ erfüllt wurde, empfiehlt die EMA mit der positiven CHMP Opinion vom 23.02.2017 die Konversion zu einer „Vollzulassung“. Diese wurde am 24.04.2017 durch die EU Kommission erteilt.

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 ^a
TAGRISSE [®] ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors	Nein	02.02.2016	A
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 der Fachinformation von TAGRISSO[®] (86).

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4101/2016-12-15_AM-RL-XII_Osimertinib-Fristverkuerzung_D-219_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2794/2016-12-15_AM-RL-XII_Osimertinib-Fristverkuerzung_D-219_BAnz.pdf.
3. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. A Comparison of Osimertinib (AZD9291) to a Non-Randomized Control Group Receiving Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients with Locally advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation- and T790M-Mutation Positive (Edition 3). 2017.
4. 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.
5. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 3 A [Stand: 15.03.2016]. 2016.
6. 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.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Osimertinib. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf.
8. European Medicines Agency. Assessment report. TAGRISSO. EMA/CHMP/15445/20165. 2015.
9. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 4 B [Stand: 15.03.2016]. 2016.
10. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT02296125 D5160C00007 (FLAURA) [Abrufdatum: 03.02.2017]. 2017.
11. Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. Signalling by receptor tyrosine kinases. *Annual review of biochemistry*. 1993;62:453-81.
12. 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.
13. 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.

14. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001;411(6835):355-65.
15. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nature reviews Cancer*. 2005;5(5):341-54.
16. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *The New England journal of medicine*. 2005;353(2):172-87.
17. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *European journal of cancer*. 2001;37 Suppl 4:S9-15.
18. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(3):169-81.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer. *Science*. 2002;297(5578):63-4.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Matikas A, Mistriotis D, Georgoulis 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.
31. 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.

32. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):175-80.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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;64(Supplement 2):e1- e164.
41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2016.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-014: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2015.
43. 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.
44. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord® 1 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
45. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Carboplatin Accord® 10 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2016. <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

47. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 200 mg [Stand: März 2014]. 2014.
48. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA[®] (Pemetrexed) [Stand: Januar 2017]. 2017.
49. Axios Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel axios 20 mg/ml [Stand: März 2014]. 2014.
50. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Paclitaxel Accord[®] [Stand: April 2015]. 2015.
51. Cell Pharm GmbH. Fachinformation ELDISINE[®] (Vindesin) [Stand: Januar 2014]. 2014.
52. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm[®] 10mg/ml [Stand: Februar 2014]. 2014.
53. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation HOLOXAN (Ifosfamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
54. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac [Stand: Mai 2016]. 2016.
55. Hikma Farmacêutica Portugal S.A. Fachinformation Riboposid[®] [Stand: Februar 2017]. 2017.
56. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF[®] (Afatinib) [Stand: November 2016]. 2016.
57. Roche Registration Limited. Fachinformation Tarceva[®] (Erlotinib) [Stand: November 2016]. 2016.
58. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA[®] 250 mg (Gefitinib)[Stand: Januar 2017]. 2017.
59. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zykadia[®] 150 mg (Ceritinib) [Stand: September 2016]. 2016.
60. Pfizer Limited. Fachinformation XALKORI[®] 200/250 mg (Crizotinib) [Stand: November 2016]. 2016.
61. Roche Registration Limited. Fachinformation Alecensa[®] (Alectinib) [Stand: Februar 2017]. 2017.
62. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Vargatef[®] 100/150 mg (Nintedanib) [Stand: Februar 2017]. 2017.
63. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin[®] (Bevacizumab) [Stand: Januar 2017]. 2017.
64. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza[®] 10 mg/ml (Ramucirumab) [Stand: Januar 2016]. 2016.
65. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO[®] 10 mg/ml (Nivolumab) [Stand: Januar 2017]. 2017.
66. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Portrazza[®] 800 mg (Necitumumab) [Stand: November 2016]. 2016.
67. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation KEYTRUDA[®] 50 mg (Pembrolizumab) [Stand: Februar 2017]. 2017.
68. 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.
69. 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Pasquier E, Kavallaris M. Microtubules: a dynamic target in cancer therapy. *IUBMB life*. 2008;60(3):165-70.
74. Siddik ZH. Mechanisms of Action of Cancer Chemotherapeutic Agents: DNA-Interactive Alkylating Agents and Antitumour Platinum-Based Drugs. *The Cancer Handbook 1st Edition Edited by Malcolm R Alison 2002*.
75. Warwick GP. The Mechanism of Action of Alkylating Agents. *Cancer research*. 1963;23:1315-33.
76. 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.
77. Watt PM, Hickson ID. Structure and function of type II DNA topoisomerases. *The Biochemical journal*. 1994;303 (Pt 3):681-95.
78. 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.
79. 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.
80. Miller VA, Hirsh V, Cadranel 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Moreno BH, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *British Journal of Cancer*. 2015;112:1421-7.
86. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO 40/80 mg (Osimertinib) [Stand: April 2017]. 2017.