

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: 03.07.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Aktivierung der RTK und Darstellung häufiger Mutationen innerhalb der EGFR-Tyrosinkinasedomäne	9
Abbildung 2-2: Resistenzmechanismen im EGFR-mutationspositiven NSCLC	10
Abbildung 2-3: Chemische Struktur von Osimertinib und Strukturmodell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ErbB1-4	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homologue 1-4
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Glu	Glutaminsäure
HER1-4	humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 1-4
IGFR1	Insulin-like Growth Factor Receptor 1
inkl.	inklusive
IR	Insulinrezeptor
Lys	Lysin
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mg	Milligramm
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1/2	Programmed Cell Death-Ligand1/2
PI3-Kinase	Phosphoinositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vgl.	vergleiche

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Osimertinib
Handelsname:	TAGRISO®
ATC-Code:	L01XE35
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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
12743321	EU/1/16/1086/001	40 mg	30 Filmtabletten
12743338	EU/1/16/1086/002	80 mg	30 Filmtabletten
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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 Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) (1).

Darüber hinaus ist Osimertinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR zugelassen (1).

Physiologische Funktion des EGFR

Körperzellen detektieren extrazelluläre Signale beispielsweise durch Hormone, Neurotransmitter oder Wachstumsfaktoren mit Hilfe membranständiger Rezeptoren. Zu diesen Rezeptoren gehört die Gruppe der Rezeptortyrosinkinasen (RTK), die über eine extrazelluläre und eine intrazelluläre Domäne eine Signaltransduktion ermöglichen. Die extrazelluläre Domäne nimmt ein Signal auf, welches durch die intrazelluläre Domäne ins Zellinnere abgeleitet wird (2, 3). Es gibt verschiedene Subgruppen von RTK, zu denen unter anderem die Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homologue (ErbB)-Rezeptoren (ErbB1, ErbB2, ErbB3 und ErbB4) gehören (2, 3). Die entsprechenden humanen Rezeptoren werden humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptoren (Human Epidermal Growth Factor Receptors 1-4, HER1-4) genannt, wobei HER1 oftmals synonym als EGFR bezeichnet wird. HER1-4 sind in eine komplexe Signalkaskade zur Regulierung der Zellhomöostase integriert (4).

In Abwesenheit spezifischer Rezeptorliganden liegt der EGFR als inaktives Monomer in der Zellmembran vor. 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 2-1 A) (4). Durch die Dimerisierung entsteht ein aktivierter Rezeptorkomplex, dessen zwei intrazelluläre Kinasedomänen Adenosintriphosphat (ATP)-abhängig eine gegenseitige Transphosphorylierung an definierten Tyrosinresten katalysieren. Die phosphorylierten Tyrosinreste stimulieren zelluläre Signaltransduktionswege. Insbesondere der Mitogen-aktivierte Proteinkinase ((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 (2, 5).

Aktivierende EGFR-Mutationen des NSCLC

Wie in einer Reihe von Tumorentitäten, kann auch beim NSCLC die Tumorentstehung auf aktivierenden Genmutationen beruhen. Die häufigste Ursache dieser Art ist beim NSCLC das Auftreten aktivierender EGFR-Mutationen (6-9). In Deutschland sind ca. 4,9% bis 10,3% der NSCLC-Fälle mit Stadium IIIB und IV auf eine EGFR-Mutation zurückzuführen (10, 11). Die häufigsten Treibermutationen, welche bei den allermeisten Patienten detektiert werden, sind Exon 19 Deletionen (Del19) und Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen (Abbildung 2-1 B) (9, 12). Neben den beiden häufigsten EGFR-Mutationen weist ein geringer Prozentsatz der Patienten seltene Mutationen (Insertionen, Deletionen, Punktmutationen, Substitutionen) auf (9, 13-17).

Die Mutationen in der Nähe der ATP-Bindestelle der intrazellulären Tyrosinkinasedomäne des EGFR führen zu einer permanenten Aktivierung unabhängig von der Ligandenbindung, sodass das Gleichgewicht zwischen kontrollierter Apoptose und Proliferation außer Kontrolle gerät. Auch bei einer Akkumulation von Mutationen kann es ausreichend sein, therapeutisch in lediglich einen Signaltransduktionsweg einzugreifen, um das Tumorwachstum nachhaltig zu inhibieren (18). In diesen Fällen ist der Tumor abhängig von lediglich einer Onkogenmutation. Diese als „Oncogene Addiction“ bezeichnete Gegebenheit ist die Rationale für die Entwicklung und den Einsatz von EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) (19).

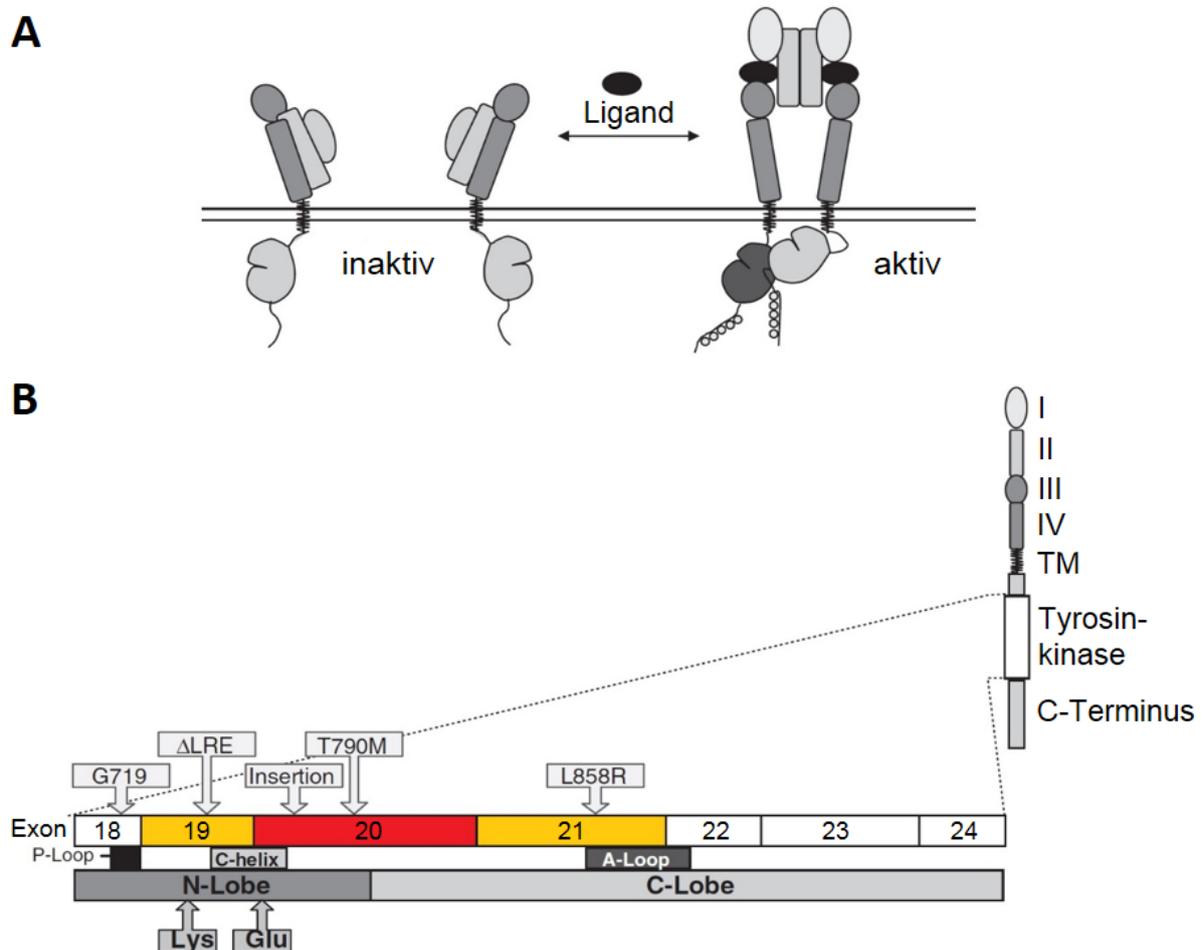


Abbildung 2-1: Aktivierung der RTK und Darstellung häufiger Mutationen innerhalb der EGFR-Tyrosinkinasedomäne

(A) Im inaktiven Zustand liegen RTK als Monomere in der Zellmembran vor. Bei Ligandenbindung homo- oder heterodimerisieren zwei RTK-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).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach Gazdar et al. 2009 (12).

Die Bindung der EGFR-TKI erfolgt entweder reversibel (Gefitinib, Erlotinib) oder irreversibel (Afatinib, Osimertinib) an die ATP-Bindestelle der Tyrosinkinasedomäne (19-21). Etwa 55% bis 83% der Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven NSCLC sprechen auf die Behandlung mit einem EGFR-TKI der ersten (Gefitinib, Erlotinib) oder zweiten Generation (Afatinib) an (15, 22, 23). Bei der Behandlung mit diesen EGFR-TKI tritt aufgrund einer erworbenen Resistenz im Median nach etwa acht bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression auf (Abbildung 2-2) (15, 16, 24-30). Im Vergleich dazu sprechen Patienten, die mit Osimertinib (EGFR-TKI der dritten Generation) behandelt werden, zu rund 80% auf die Therapie an und erfahren im Median erst nach 19 Monaten eine Krankheitsprogression (31).

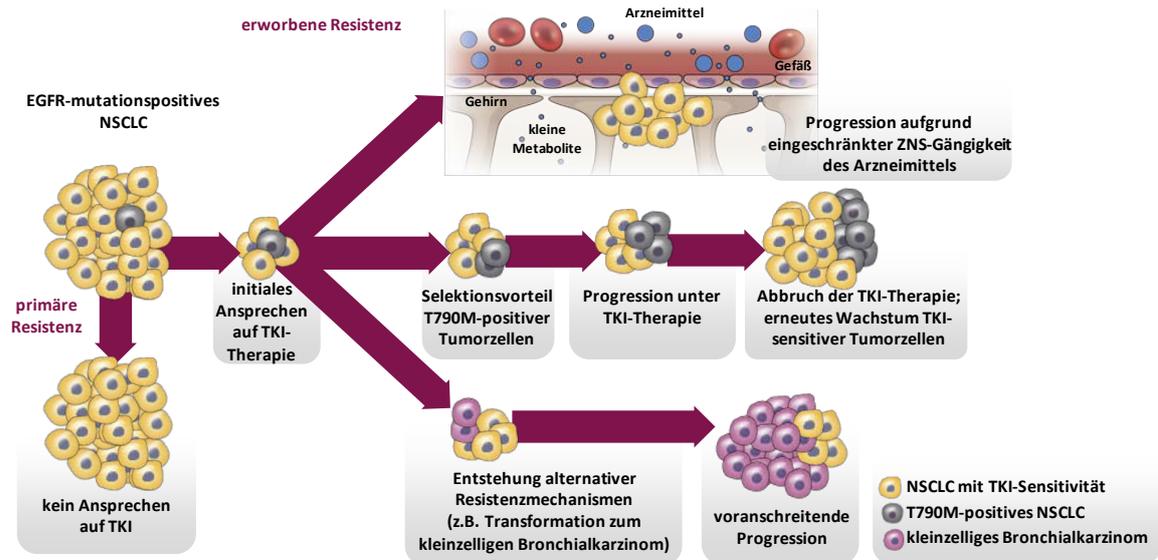


Abbildung 2-2: Resistenzmechanismen im EGFR-mutationspositiven NSCLC

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach Sacher et al. 2014 (32).

Wirkmechanismus von Osimertinib

Osimertinib ist ein Mono-Anilino-Pyrimidin und inhibiert die Tyrosinkinasedomäne des EGFR. Es zeigt dabei eine hohe Bindungsaffinität gegenüber den häufigsten mutationspositiven EGFR-Varianten (Exon 19 Deletionen, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen) auch bei Vorliegen einer T790M-Mutation, und unterdrückt somit effektiv und nachhaltig das Tumorstadium (33-35). Auch gegenüber anderen seltenen Mutationen zeigt Osimertinib vorteilhafte Effekte hinsichtlich der Vermeidung des Fortschreitens des Tumors (36).

In Abbildung 2-3 sind die chemische Struktur von Osimertinib und ein Strukturmodell zur Wechselwirkung mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne dargestellt. Mit Hilfe der Acrylamid-Gruppe bindet Osimertinib kovalent an das Cystein 797 des EGFR. Die dadurch zustande kommende sterische Anordnung von Osimertinib innerhalb der ATP-Bindetasche bewirkt eine irreversible Inhibition der Tyrosinkinasedomäne mutationspositiver EGFR-Varianten (33).

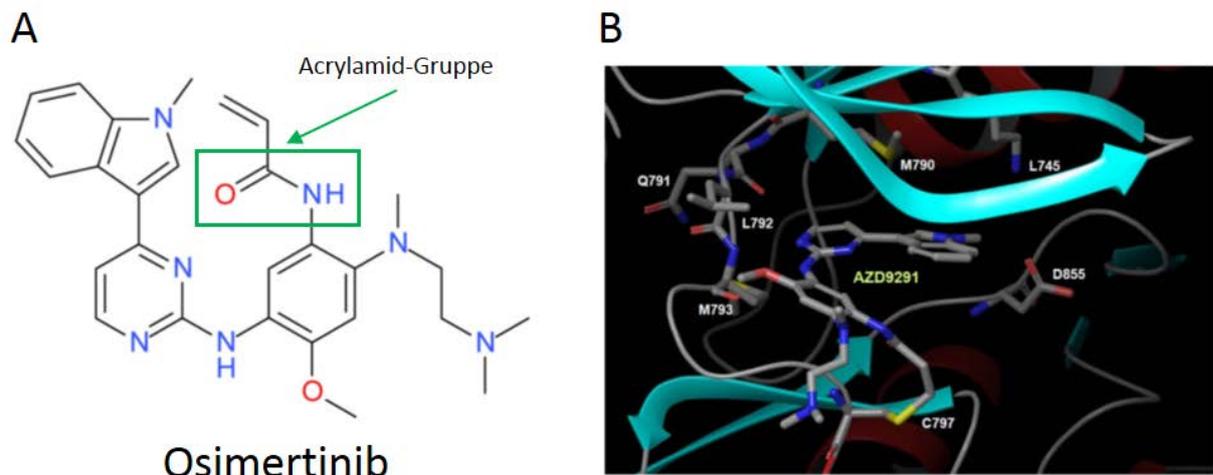


Abbildung 2-3: Chemische Struktur von Osimertinib und Strukturmodell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne

(A) Osimertinib enthält eine Acrylamid-Gruppe (grüner Kasten), die für die kovalente Bindung an das Cystein 797 (C797) nötig ist.

(B) Strukturmodell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne hier am Beispiel der T790M-Mutation. Nach Bindung an die EGFR-Tyrosinkinasedomäne befindet sich das aromatische Indolringsystem in direkter Nähe zu Methionin 790 (M790).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach Cross et al. 2014 (33).

Osimertinib bindet an die Wildtypform des EGFR nur mit sehr geringer Affinität, sodass es im Gegensatz zu den anderen EGFR-TKI zu deutlich weniger und mildereren Nebenwirkungen kommt (1, 33, 37-42). Darüber hinaus wird die Aktivität anderer, zum Teil strukturähnlicher RTK nicht oder nur in geringem Ausmaß beeinträchtigt. Insbesondere die Bindungsaffinität gegenüber dem Insulin-like Growth Factor Receptor 1 (IGFR1) und dem Insulinrezeptor (IR) ist sehr niedrig.

Osimertinib bei ZNS-Metastasen

Das NSCLC besitzt aufgrund seiner frühen Metastasierungsneigung eine sehr schlechte Prognose (43). Im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich die Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium, welches durch das Vorliegen von Fernmetastasen gekennzeichnet ist (44). Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS) haben einen hohen Einfluss auf die Prognose des Patienten (44-46). Beim EGFR-mutationspositiven NSCLC ist die Präsenz von Metastasen im ZNS besonders häufig (44-46). So weisen bei Diagnose rund 23% der Patienten ZNS-Metastasen auf. Dies ist nahezu doppelt so häufig wie bei Patienten ohne Treibermutationen (45, 46). Hinzu kommt, dass Patienten mithilfe neuer Therapieoptionen länger leben und ein damit verbundenes erhöhtes Risiko für das Auftreten von ZNS-Metastasen unter Therapie besitzen, welches sich im Verlauf der Erkrankung auf bis zu 50% steigert (47).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ausschlaggebend für den Erfolg einer Therapie von ZNS-Metastasen ist, dass die eingesetzten Wirkstoffe die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Trifft dies nicht zu, bleibt ein Ansprechen der Metastase aus und es kommt zur Krankheitsprogression. EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation können die Blut-Hirn-Schranke nur in eingeschränktem Maße passieren oder werden als Substrate von Transportern aktiv aus dem ZNS ausgeschleust (48-52). Im Vergleich zu den anderen EGFR-TKI besitzt Osimertinib jedoch eine wesentlich bessere ZNS-Gängigkeit mit einer damit verbundenen Anreicherung im ZNS (49, 53). Daten aus klinischen Studien zeigten bereits, dass Patienten mit ZNS-Metastasierung von einer Therapie mit Osimertinib profitieren. Unter der Therapie mit Osimertinib wird nicht nur die Progression von ZNS-Metastasen verhindert, sondern auch die Entstehung neuer ZNS Metastasen deutlich hinausgezögert oder unterbunden (31, 35, 54-57).

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.

Aktuelle Therapieoptionen in Deutschland

Im Folgenden werden die gegenwärtig verfügbaren Optionen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutationspositiven NSCLC beschrieben. Wirkstoffe, die ausschließlich für andere Treibermutationen (z.B. anaplastische Lymphomkinase (ALK)) zugelassen sind und daher für die vorliegende Patientengruppe nicht indiziert sind, werden nicht beschrieben. Chemotherapien sind zwar zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutationspositiven NSCLC zugelassen. Sie stellen jedoch für die Zielpopulation von Osimertinib keine adäquate Therapieoption mehr dar, da sie den EGFR-TKI hinsichtlich der Wirksamkeit deutlich unterlegen sind und werden dementsprechend im Folgenden nicht aufgeführt (37-39, 58).

Die Wahl der jeweiligen Therapieform wird durch die histologische Klassifikation des Tumors sowie genetische Aberrationen bestimmt. Dies ermöglicht eine molekular-stratifizierte und patientenindividuelle Therapie.

Eine entsprechende molekulargenetische Stratifizierung mit konsequent folgender zielgerichteter Therapie wird auch durch die deutschen Leitlinien gefordert. Bei Vorliegen einer EGFR-Mutation mit Exon 19 Deletion bzw. Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation, empfehlen beide Leitlinien eine Behandlung mit Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib (59, 60). Dieser Empfehlung folgt ebenso der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) und führt die Behandlung mit einem EGFR-TKI in der vorliegenden Indikation als in der klinischen Behandlungspraxis etablierte Therapieoptionen für zweckmäßige Vergleichstherapien auf (58, 61). Dies verdeutlicht, dass Chemotherapien in dieser Behandlungssituation keine adäquate Therapieoption mehr darstellen, da diese den EGFR-TKI hinsichtlich der Wirksamkeit deutlich unterlegen sind (37-39, 58). Wie vom G-BA im Beratungsgespräch dargelegt, ist aufgrund der Heterogenität in der Gruppe der seltenen Mutationen kein Therapiestandard identifizierbar (58). Die Behandlung erfolgt daher patientenindividuell (59, 60).

Wirkmechanismus weiterer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel

Nachfolgend werden die Wirkmechanismen der Arzneimittel beschrieben, die zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit positivem EGFR-Mutationsstatus zugelassen sind. Die Aufführung stützt sich zudem auf Arzneimittel, die in den aktuellen Leitlinien gelistet sind und/oder vom G-BA bei der Recherche und Synopse zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Osimertinib nach § 35a SGB V zur Therapie des NSCLC identifiziert wurden (58-60, 62). Wirkstoffe, die ausschließlich für andere Treibermutationen zugelassen sind (z.B. ALK) oder die für die zugrundeliegende Patientenpopulation keine adäquate Therapieoption mehr darstellen, werden nicht berücksichtigt. Die dargestellten Arzneimittel werden zur Übersicht in zwei Kategorien eingeteilt.

1. Antikörper

- Monoklonale Antikörper (*Atezolizumab (Tecentriq®)*, *Bevacizumab (Avastin®)*, *Ramucirumab (Cyramza®)*, *Nivolumab (OPDIVO®)*, *Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*, *Necitumumab (Portrazza®)*)

2. Proteinkinaseinhibitoren

- Angiokinaseinhibitoren (*Nintedanib (Vargatef®)*)
- EGFR-TKI (*Erlotinib (Tarceva®)*, *Gefitinib (IRESSA®)*, *Afatinib (GIOTRIF®)*, *Osimertinib (TAGRISSO®)*)

1. Antikörper

Zur patientenindividuellen Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC stehen verschiedene Antikörper zur Verfügung, die aufgrund ihrer hohen Selektivität und Spezifität gezielt eingesetzt werden können.

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

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), ein zentraler Wachstumsfaktor der Angiogenese. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und inhibiert die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird (63, 64).

Die Wirkung von Ramucirumab, ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, ist ähnlich. Ramucirumab bindet jedoch nicht den Liganden, sondern den VEGF Rezeptor-2 und blockiert so die Interaktion mit VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D. Dadurch verhindert Ramucirumab die ligandenstimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 MAP-Kinasen, wodurch die ligandeninduzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird (65).

Die monoklonalen Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab blockieren durch Bindung des Programmed Cell Death-1 (PD-1)-Rezeptors die Interaktion mit seinen natürlichen Liganden PD-L1 und PD-L2. Atezolizumab hingegen bindet direkt an den Liganden PD-L1 und führt zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren. Die drei monoklonalen Antikörper unterdrücken auf diese Weise die immunsupprimierende Wirkung des PD-1-Rezeptors. Die Folge ist eine Potenzierung der T-Zellreaktion, einschließlich einer Tumorabwehrreaktion (66-69).

Im Gegensatz zu den EGFR-TKI, die die intrazelluläre Tyrosinkinasedomäne inhibieren, bindet der monoklonale Antikörper Necitumumab die extrazelluläre Domäne des EGFR mit hoher Affinität und Spezifität. Die Ligandenbindungsstelle wird auf diese Weise 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 des EGFR (70).

2. Proteinkinaseinhibitoren

Basierend auf der Identifizierung spezifischer molekularer Marker, die in der Ätiologie des NSCLC eine wichtige Rolle spielen, wurden und werden weiterhin Arzneimittel wie EGFR-TKI entwickelt. Diese sind aufgrund ihrer zielgerichteten Wirkweise effektiver und für Patienten verträglicher als Chemotherapeutika.

Angiokinaseinhibitoren (Nintedanib)

Bösartige Gewebeveränderungen sind physiologisch auf die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) angewiesen. Daraus ableitend ergibt sich das Therapiekonzept der Angiokinaseinhibitoren zur Unterdrückung der tumorassoziierten Angiogenese. Nintedanib inhibiert drei unterschiedliche Subtypen von RTK (VEGF Receptor, Platelet Derived Growth Factor Receptor α & β und Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3) durch kompetitive Bindung an die ATP-Bindetasche 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 (71).

EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib)

In Deutschland sind bislang die EGFR-TKI Erlotinib, Gefitinib, Afatinib und Osimertinib zugelassen (1, 37-39). Während Erlotinib und Gefitinib reversible Inhibitoren sind, binden Afatinib und Osimertinib irreversibel an die Tyrosinkinasedomäne des EGFR (33, 72, 73). Durch das Ausbleiben der Rezeptoraktivierung werden vor allem der MAP-Kinase- und der PI3-Kinase-Signaltransduktionsweg blockiert, sodass es zur Apoptose der Zelle kommt (74). *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass alle vier derzeit zugelassenen EGFR-TKI die Phosphorylierung der Tyrosinkinasedomäne, bei teilweise verschiedenen mutationspositiven EGFR-Varianten, unterdrücken können. Darüber hinaus unterscheiden sich die EGFR-TKI in ihrer Bindungsaffinität gegenüber der Wildtypform. So inhibieren sowohl Afatinib, Erlotinib als auch Gefitinib den Wildtyp-EGFR. Osimertinib hingegen besitzt gegenüber der Wildtypform nur eine geringe Affinität und inhibiert auf diese Weise selektiv mutationspositive EGFR-Varianten (33). Dementsprechend kommt es unter Osimertinib zu weniger Nebenwirkungen (1, 37-40).

Osimertinib in der Erstlinientherapie - Unterscheidung zu den bisherigen TKI-Optionen

Osimertinib ist der bisher einzige zugelassene EGFR-TKI der dritten Generation. Der Wirkstoff ist durch seinen hochspezifischen Wirkmechanismus (vgl. Abschnitt 2.1.2) gekennzeichnet: die primären Tumortreibermutationen des EGFR werden ungeachtet des Vorhandenseins oder Neuauftretens der T790M-Mutation inhibiert (33). Dieses Wirkprinzip stellt ein wesentliches Alleinstellungsmerkmal gegenüber den bisher verfügbaren EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation dar, denn die EGFR-TKI Erlotinib, Gefitinib und Afatinib besitzen bei Vorliegen einer T790M-Mutation am mutierten Rezeptor keine klinische Wirkung (15, 16, 24-30).

Im Gegensatz zu konventionellen EGFR-TKI bindet Osimertinib mit deutlich geringerer Affinität an die Wildtypform des EGFR. Diese geringe Bindung resultiert in einem niedrigeren Nebenwirkungspotenzial und somit in einer besseren Verträglichkeit für die behandelten Patienten.

Eine weitere Besonderheit von Osimertinib ist die hohe Effektivität bei Hirnmetastasen, da Osimertinib die intakte Blut-Hirn-Schranke in einem für die Therapie relevanten Maße überwinden kann und somit therapeutisch bedeutsame Wirkstoffkonzentrationen im Hirn erreicht (49, 53, 75). Diese Effekte wurden in dieser Ausprägung bisher für keinen anderen EGFR-TKI nachgewiesen. Aufgrund der sehr guten ZNS-Gängigkeit verzögert Osimertinib nicht nur die Progression bestehender Hirnmetastasen, sondern reduziert darüber hinaus auch das Risiko für die Entstehung neuer Tumorkläsionen im Hirn deutlich (31). Osimertinib schließt damit eine derzeit bestehende Therapielücke bei EGFR-mutationspositiven NSCLC-Patienten.

In der Erstlinientherapie des EGFR-mutationspositiven NSCLC besitzt Osimertinib gegenüber den bisherigen TKI-Optionen folgende therapierelevante Vorteile:

- Stärkere Wirksamkeit bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR - ungeachtet des Vorhandenseins oder Neuauftretens der T790M-Mutation
- Niedrigeres Nebenwirkungspotenzial aufgrund geringerer Bindung an die Wildtypform des EGFR
- Höhere Effektivität bei Hirnmetastasen sowie deutliche Verzögerung des Auftretens von Hirnmetastasen durch Überwinden der intakten Blut-Hirn-Schranke.

Die genannten Charakteristika von Osimertinib führen im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard zu therapierelevanten Vorteilen für die Patienten. Wie in diesem Dossier dargestellt, erzielt die Erstlinientherapie des EGFR-mutationspositiven NSCLC mit Osimertinib eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei einer deutlichen Verringerung von sowohl schweren Nebenwirkungen mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 als auch von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, und dies unter gleichbleibend hoher Symptomkontrolle und Lebensqualität im Vergleich zu den EGFR-TKI Gefitinib und Erlotinib (vgl. Modul 4).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
TAGRISSO [®] ist als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).	nein	07.06.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 beruhen auf der Fachinformation von TAGRISSO[®] (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.	02.02.2016
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 beruhen auf der Fachinformation von TAGRISSO® (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus stammen aus Zulassungsunterlagen der AstraZeneca GmbH sowie der Internetseite der European Medicines Agency (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. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40/80 mg (Osimertinib) [Stand: Juni 2018]. 2018.
2. Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. Signalling by receptor tyrosine kinases. Annual review of biochemistry. 1993;62:453-81.
3. 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.
4. 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.
5. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. Nature. 2001;411(6835):355-65.
6. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. Nature reviews Cancer. 2005;5(5):341-54.
7. Krause DS, van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. The New England journal of medicine. 2005;353(2):172-87.
8. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. European journal of cancer. 2001;37 Suppl 4:S9-15.
9. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nature reviews Cancer. 2007;7(3):169-81.
10. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2015;24(8):1254-61. Epub 2015/06/14.
11. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. BMJ open. 2013;3(4).
12. 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.
13. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. Br J Cancer. 2013;109(7):1821-8. Epub 2013/09/05.
14. Graham RP, Treece AL, Lindeman NI, Vasalos P, Shan M, Jennings LJ, et al. Worldwide Frequency of Commonly Detected EGFR Mutations. Archives of pathology & laboratory medicine. 2018;142(2):163-7.
15. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2009;361(10):947-57.
17. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):830-8. Epub 2015/06/09.
18. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes - the Achilles heel of cancer. *Science*. 2002;297(5578):63-4.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):239-46. Epub 2012/01/31.
25. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(8):735-42. Epub 2011/07/26.
26. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):121-8.
27. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327-34. Epub 2013/07/03.
28. Wu YL, Zhou C, Hu C-P, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):8016.

29. Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(9):1883-9. Epub 2015/06/25.
30. 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.
31. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):113-25.
32. Sacher AG, Jänne PA, Oxnard GR. Management of acquired resistance to EGFR kinase inhibitors in advanced NSCLC. *Cancer*. 2014;120(15):2289-98.
33. 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.
34. 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.
35. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376(7):629-40.
36. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report TAGRISSO[®]. Procedure No. EMA/CHMP/95156/2018. 2018.
37. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva[®] (Erlotinib) [Stand: April 2018]. 2018.
38. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF[®] (Afatinib) [Stand: Juli 2017]. 2017.
39. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA[®] 250 mg (Gefitinib) [Stand: April 2018]. 2018.
40. Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, Links M, Bray V, Gralla RJ, et al. Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2017;12(4):633-43.
41. 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.
42. 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.
43. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
44. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung cancer*. 2015;88(1):108-11. Epub 2015/02/17.

45. Han G, Bi J, Tan W, Wei X, Wang X, Ying X, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? *Oncotarget*. 2016;7(35):56998-7010.
46. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, Kern I, Sadikov A, Cufer T. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol*. 2014;48(2):173-83.
47. Tan C-S, Cho BC, Soo RA. Treatment options for EGFR mutant NSCLC with CNS involvement-Can patients BLOOM with the use of next generation EGFR TKIs? *Lung cancer*. 2017;108:29-37.
48. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;54:122-31.
49. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(20):5130-40. Epub 2016/07/21.
50. European Medicines Agency (EMA). Giotrif: EPAR - Product Information. EMEA/H/C/002280 -II/0023: 2017. Aufgerufen am: 19.04.2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf.
51. de Vries NA, Buckle T, Zhao J, Beijnen JH, Schellens JH, van Tellingen O. Restricted brain penetration of the tyrosine kinase inhibitor erlotinib due to the drug transporters P-gp and BCRP. *Investigational new drugs*. 2012;30(2):443-9.
52. Agarwal S, Sane R, Gallardo JL, Ohlfest JR, Elmquist WF. Distribution of gefitinib to the brain is limited by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated active efflux. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2010;334(1):147-55. Epub 2010/04/28.
53. Vishwanathan K VA, Varnas K, Jucaite A, Cselenyi Z, Johnstrom P, Schou M, Vasquez-Romero A, Moein M, Halldin C, Brown A, Farde L. CT013 / 6 - Osimertinib displays high brain exposure in healthy subjects with intact blood-brain barrier: a microdose positron emission tomography (PET) study with ¹¹C-labelled osimertinib. *AACR Annual Meeting 2018*. 2018.
54. Mok T, Myung-Ju A, Han J-Y, Kang JH, Katakami N, Kim HR, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: data from a randomized Phase III trial (AURA3). *ASCO Annual Meeting 2017*. 2017.
55. Goss G, Tsai C-M, Shepherd F, Ahn M-J, Bazhenova L, Crinò L, et al. MA16.11 CNS Response to Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced NSCLC: Pooled Data from Two Phase II Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(1):S440-S1.
56. Yang JC-H, Cho BC, Kim D-W, Kim S-W, Lee J-S, Su W-C, et al. Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) from EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from the BLOOM study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):2020.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

57. Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo Dols MA, Cho EK, et al. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLAURA study. Annals of oncology Conference: 3rd european society for medical oncology asia congress, ESMO. 2017;28(Supplement 10):x189.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2017-B-052: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2017.
59. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 - Februar 2018 - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.
60. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): 2017. Aufgerufen am: 18.04.2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 - Afatinib: 2015. Aufgerufen am: 19.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Vorgang 2017-B-052 Osimertinib: Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie & Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. 2017.
63. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin® (Bevacizumab) [Stand: Juni 2017]. 2017.
64. 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.
65. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml (Ramucirumab) [Stand: Januar 2016]. 2016.
66. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml (Nivolumab) [Stand: April 2018]. 2018.
67. Moreno BH, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. British Journal of Cancer. 2015;112:1421-7.
68. Merck Sharp & Dohme (MSD) Limited. Fachinformation KEYTRUDA® 50 mg (Pembrolizumab) [Stand: März 2018]. 2018.
69. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® (Atezolizumab) [Stand: April 2018]. 2018.
70. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Portrazza® 800 mg (Necitumumab) [Stand: November 2016]. 2016.
71. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Vargatef® 100/150 mg (Nintedanib) [Stand: September 2017]. 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1288-96. Epub 2017/02/22.