

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dacomitinib (Vizimpro[®])

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.04.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	25
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	25
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	26
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	27
2.4 Referenzliste für Modul 2	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: IC ₅₀ Konzentrationen der TKI 1. und 2. Generation bei transfizierten murinen pro-B Zelllinien.....	21
Tabelle 2-4: Pharmakokinetische Eigenschaften der TKI bei Verabreichung der empfohlenen Dosierung	23
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	25
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	26

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: NSCLC nach Histologie und Mutationen	9
Abbildung 2: Struktur und Aktivierung der ErbB-Rezeptoren	10
Abbildung 3: Strukturformel von Dacomitinib	12
Abbildung 4: Überblick über die Aktivitätsspanne der 1., 2. und 3. Generation von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren.	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Akt/ AKT	Serin/Threonin spezifische Proteinkinase (<i>serine/threonine-specific protein kinase</i>) Die Abkürzung Akt verweist nicht auf die Funktion, sondern war eine temporäre Klassifizierungsbezeichnung für eine Maus, welche ein spontanes Thymuslymphom entwickelte. Der Buchstabe „t“ steht für Thymom und wurde hinzugefügt als ein transformierender Retrovirus aus einem Ak-Stamm isoliert werden konnte. Daher wurden die später identifizierten menschlichen Analoga ebenso bezeichnet.
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat (<i>Adenosine Triphosphate</i>)
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (<i>Area under the curve</i>)
AXL	<i>Anexelekto Receptor Tyrosine Kinase</i>
BCRP	Brustkrebsresistenzprotein (<i>Breast Cancer Resistant Protein</i>)
BRAF	Isoform B Rat Fibrosarcoma (RAF-Familie der Serin-/ Threoninkinasen; Isoform B der <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>)
CRKL	<i>Crk-like protein</i>
CYP	Cytochrom P450 (<i>Cytochrome P450</i>)
dCTP	Desoxycytidin-Triphosphat (<i>Deoxycytidine Triphosphate</i>)
del19	Exon-19-Deletion
dFdCDP	2',2'-Difluorodesoxycytidin-Diphosphat (<i>2',2'-Difluorodesoxycytidin-Diphosphate</i>)
dFdCTP	2',2'-Difluorodesoxycytidin-Triphosphat (<i>2',2'-Difluorodesoxycytidin-Triphosphate</i>)
DHFR	Dihydrofolatreduktase (<i>Dihydrofolate reductase</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EC	Europäische Kommission (<i>European Commission</i>)
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (<i>Epidermal Growth Factor</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
ErbB1 (ErbB2, ErbB3, ErbB4)	ErbB1-Protein, bzw. 2,3,4
ERK	Extrazellulär regulierte Kinase (<i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>)
Flt-1	<i>Fms-Like Tyrosine Kinase Receptor-1</i>
G719	Glycine-719

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
GARFT	Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase (<i>Glycinamide ribonucleotide formyltransferase</i>)
HER1 (HER2, HER3, HER4)	HER1-Protein, bzw. 2,3,4
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (<i>Half maximal inhibitory concentration</i>)
KDR	<i>Kinase Insert Domain Receptor</i>
KRAS	<i>V-KI-RAS2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkogen Homolog</i>
L858R	Leucin in Kodon 858
LRE	Deletion der Aminosäurereste Leucin-747 bis Glutaminsäure-749
MAb	Monoklonaler Antikörper (<i>Monoclonal Antibody</i>)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>)
MET	Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor (<i>Mesenchymal-Epithelial-Transition</i>)
MetMAb	Anti-MET monoklonaler Antikörper (z. B. Onartuzumab)
mTOR	<i>Mechanistic Target of Rapamycin</i>
nM	Nanomolar
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
p53	Protein 53 (Tumorsuppressor)
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein 1</i>
PD-L1, PD-L2	<i>Programmed Cell Death Ligand 1 bzw. 2</i>
P-gp	P-Glykoprotein
pH	potentia Hydrogenii
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3'-kinase
PIK3CA	Phosphatidyl-Inositol-3'-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PTEN-Gen	<i>Phosphatase and Tensin homolog-Gen</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	<i>Rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
SPARC	<i>Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine</i>
STAT3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
T790M	Thr790Met
T854A	Thr854A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
TAA	Tumor-assoziierte Antigene (<i>Tumor Associated Antigen</i>)
TGF α	Transformierender Wachstumsfaktor α (<i>Transforming Growth Factor-α</i>)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor/ Tyrosinkinase-Inhibitoren
TS	Thymidylat-Synthase
TSA	Tumor-spezifische Antigene (<i>Tumor Specific Antigen</i>)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VEGFR-1, VEGFR-2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 bzw. 2</i>)
ZNS	Zentrales Nervensystem

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:	Dacomitinib
Handelsname:	Vizimpro®
ATC-Code:	L01XE47

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
14218599	EU/1/19/1354/001	15 mg Filmtabletten	30 Stück
14218607	EU/1/19/1354/002	30 mg Filmtabletten	30 Stück
14218636	EU/1/19/1354/003	45 mg Filmtabletten	30 Stück

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.

Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, *epidermal growth factor receptor*, EGFR). (1)

Molekular-pathologischer Hintergrund

Das Lungenkarzinom ist eine sehr heterogene Erkrankung, welche auch heute noch für die überwiegende Anzahl der krebsbedingten Todesfälle verantwortlich ist. (2) Mit der Zulassung zielgerichteter Behandlungsmöglichkeiten ging in den letzten Jahren jedoch ein Paradigmenwechsel im Management des NSCLC einher. Ziel dieser neuen Therapieoptionen ist die Zerstörung von Krebszellen mittels Fokussierung auf tumor-spezifische (TSA) bzw. tumor-assoziierte Antigene (TAA) ohne dabei Wildtyp-Zellen – wie bei Chemotherapien – zu beeinträchtigen. (2-4) Trotz der bereits zugelassenen zielgerichteten Therapien für die Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC besteht aufgrund unterschiedlicher Mutationen, Resistenzbildung und einer verbleibend hohen Mortalität weiterhin ein Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Neben der histologischen Klassifizierung des NSCLC, welche im Wesentlichen Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, großzellige und sarkomatoide Karzinome sowie Mischformen (z. B. adenosquamöse Karzinome) umfassen (5), gewinnt die molekular-pathologische Charakterisierung des Tumorgewebes an Bedeutung. (4) Die Grundlage hierfür bildet unter anderem die Identifizierung sogenannter onkogener Treibermutationen, Tumorsuppressorgene (z. B. p53, PTEN-Gen) oder der PD-L1, welche für die Entstehung von Tumoren verantwortlich sind. (6-8) Inzwischen sind zahlreiche numerische und strukturelle Chromosomenveränderungen, Amplifikationen von Onkogenen, somatische Mutationen und die Bildung von Fusionsgenen mit onkogener Aktivität bekannt, die kausal mit der Entwicklung von Lungenkarzinomen in Zusammenhang stehen (siehe Abbildung 1). (6, 7)

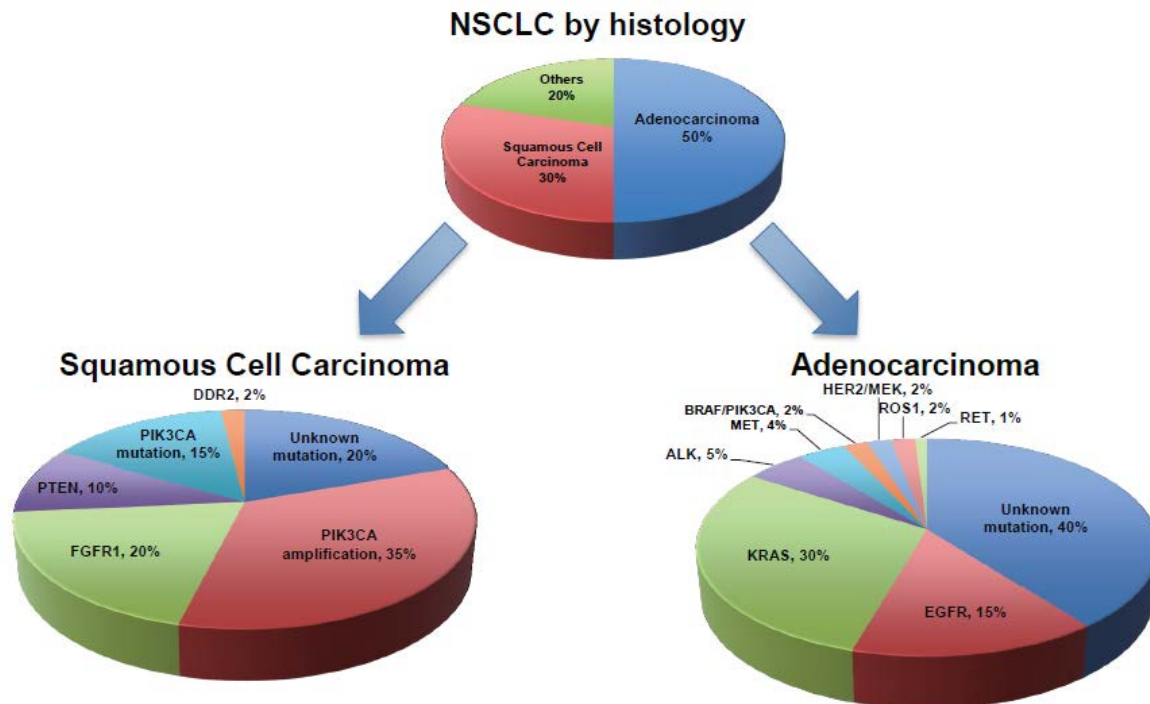


Abbildung 1: NSCLC nach Histologie und Mutationen

Quelle: (2)

Die drei häufigsten Treibermutationen finden sich in den Genen KRAS, des EGFR sowie in der anaplastischen Lymphomkinase (ALK).

Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)

Der epidermale Wachstumsfaktor (*Epidermal Growth Factor*; EGF) gehört zu einer Familie von Rezeptor-Tyrosinkinase, die eine große Reihe an Signalwegen mit Auswirkung auf das Zellwachstum, die Proliferation und das Überleben der Zellen triggern kann. (9, 2) Zu der Familie der Rezeptor-Tyrosinkinase gehören ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) und ErbB4 (HER4). (10)

Alle Kinasen weisen eine gemeinsame Struktur auf, welche eine extrazelluläre Liganden-Bindungsdomäne, eine transmembrane Domäne, ein Juxtamembran-Segment sowie eine intrazelluläre Domäne mit Tyrosinkinase-Aktivität für die Signaltransduktion beinhaltet. (11) Die Bindung durch einen Liganden induziert eine Rezeptor-Homo- oder Heterodimerisierung. Diese ist essentiell für die Aktivierung der Tyrosinkinase (siehe Abbildung 2). (9) Die Proteinkinase-Aktivität wird über den Konformationszustand der katalytischen Domäne reguliert. Die Konformation der katalytischen Domäne, entweder aktiv oder inaktiv, reguliert die Kinaseaktivität, das Phosphat von Adenosintriphosphat (ATP) auf das Peptidsubstrat zu übertragen und damit einhergehend die nachgelagerte Signalkaskade zu kontrollieren. (12)

Zu den näher charakterisierten Liganden gehören der EGF, der TGF α , Amphiregulin, der Heparin-bindende EGF-ähnliche Wachstumsfaktor, β -Cellulin und Epiregulin. (13, 14) Abweichend zu anderen Tyrosinkinase-Rezeptoren, besitzt der ErbB2 (HER2) keinen bekannten Liganden (13) sowie der ErbB3 (HER3) keine Tyrosinkinase-Aktivität. (15)

Sobald der Ligand an den Rezeptor gebunden hat, werden eine Vielzahl an Signalwegen, unter anderem unter Beteiligung der RAS/ MAPK, der PI3K/ Akt und der Nuklear-Faktor- κ B stimuliert, die eine wesentliche Rolle bei der Regulierung zellbiologischer Prozesse, wie z. B. der Zellproliferation, der Differenzierung und der Apoptose einnehmen. (15, 11, 14)

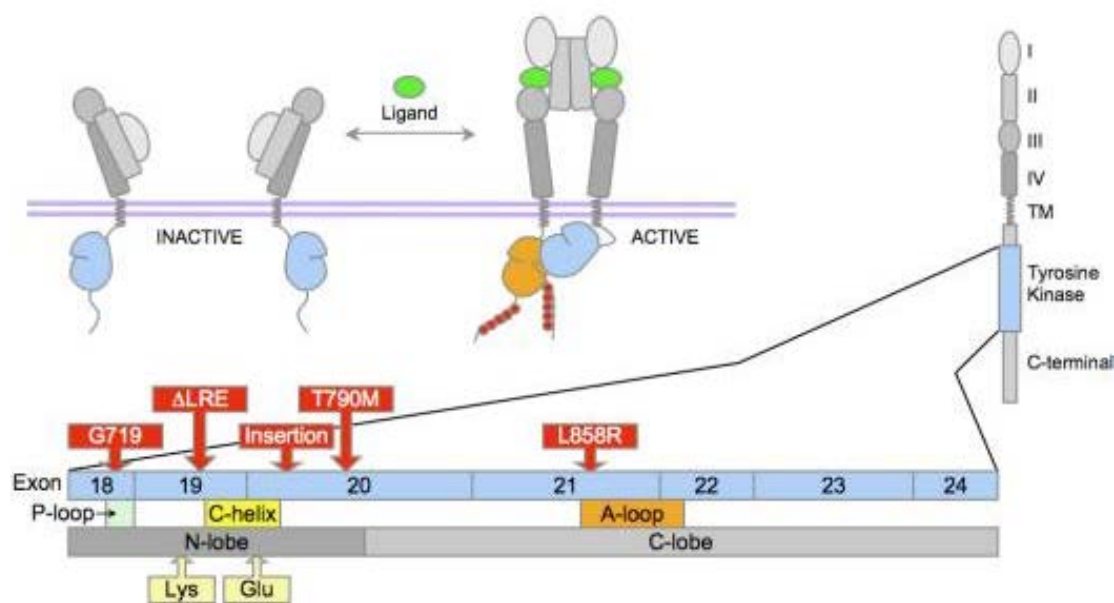


Abbildung 2: Struktur und Aktivierung der ErbB-Rezeptoren

Quelle: (12)

Bei Fehlregulierung des humanen epidermalen Wachstumsrezeptor Signalweges durch Überexpression oder konstitutive Aktivierung können Tumorprozesse einschließlich einer Angiogenese, einer Adhäsion, einer Migration, einer Invasion, einer Metastasierung sowie einer Inhibition der Apoptose gefördert werden. (2, 16-18) Tumor-assoziierte EGFR-Mutationen treten bei ungefähr 10–20 % der NSCLC Patienten auf, mit einer höheren Inzidenz bei jüngeren Frauen, Nichtrauchern und bei Vorliegen einer Adenokarzinom-Histologie. (19)

Es sind drei Hauptmechanismen bekannt, die zu einer EGFR-Aktivierung führen: vermehrte Expression von EGFR auf malignen Zellen, erhöhte Produktion von Liganden durch die malignen Zellen sowie EGFR-aktivierte Mutationen innerhalb der malignen Zellen. (2) Insgesamt unterscheidet man drei wesentliche Klassen an aktivierenden somatischen Mutationen in der EGFR-Tyrosinkinase: (i) Deletion in Exon 19, (ii) singulärer Nukleotid-Austausch, welcher zu einer Aminosäure-Veränderung führt und (iii) Vervielfältigungen und/oder Insertionen in Exon 20. Bei den Klasse (i)-Mutationen handelt es sich um Deletionen der Aminosäurereste Leucin-747 bis Glutaminsäure-749 (LRE), die insgesamt 44 % aller EGFR-aktivierenden Mutationen ausmachen. Die Klasse (ii)-Mutationen werden mit 41 % von einer einzelnen Punktmutation in Exon 21 dominiert, wo Arginin gegen Leucin in Kodon 858 (L858R) ausgetauscht wird (siehe auch Abbildung 2). Zusätzliche 4 % resultieren in einer Glycin-719 (G719) Mutation in Serin, Alanin oder Cystein in Exon 18. Weitere 6 % gehören zu anderen Missense-Mutationen. Die Klasse (iii)-Mutationen machen die restlichen 5 % der EGFR-aktivierenden Mutationen aus. Darüber hinaus stellt die Abbildung 2 auch die sekundäre Resistenzmutation T790M in Exon 20 dar, welche aus einer einzelnen Nukleotid-Substitution von Threonin durch Methionin resultiert. Diese gehört zu den häufigsten sekundären Resistenzmutationen und ist in der *Gatekeeper* Position der ATP-Bindungstasche der katalytischen Region der Tyrosinkinase lokalisiert. (12)

Die durch die aktivierenden Mutationen bedingte erhöhte Kinase-Aktivität des EGFR führt zu einer Hyperaktivierung der nachgelagerten Überlebens-Signalwege, wie z. B. PIK3CA, Akt-mTOR und RAS-RAF-MEK-ERK sowie zur Induzierung der Cyclin D1-Expression, welche eine wichtige Rolle in der Progression (G1- zu S-Phase) des Zellzyklus besitzt. (20, 19)

Wirkmechanismus von Dacomitinib

Dacomitinib ist ein niedermolekularer Chinazolin-basierter (siehe Abbildung 3), irreversibler, potenter und hoch selektiver pan-EGFR-Inhibitor. (3, 21)

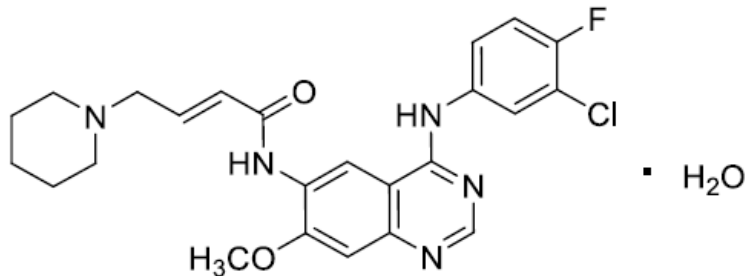


Abbildung 3: Strukturformel von Dacomitinib

Quelle: (21)

Neben der hochselektiven und langanhaltenden EGFR-Inhibition (HER1) weist Dacomitinib eine hohe Affinität für die epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren HER2 und HER4 auf. (16, 15, 22) Innerhalb der Tyrosinkinase zeigt Dacomitinib eine gezielte kovalente Interaktion mit einem ungebundenen Cysteinrest innerhalb der ATP-Bindungstasche der ErbB-Familie. (16) Durch diese gezielte Bindung an die ATP-Bindungsstelle der ErbB inhibiert Dacomitinib kovalent und irreversibel die Tyrosinkinase-Aktivität der Rezeptoren, wodurch die Autophosphorylierung blockiert und die entsprechenden Signalwege inaktiviert werden. Zu diesen gehören der PI3K/ Akt und MAPK-Signalweg, wodurch bei Inhibierung eine Proliferation, eine Angiogenese und ein Zellüberleben verhindert werden. (2, 13, 23) Der antiproliferative Effekt von Dacomitinib führt zudem zu einem Arrest in der G0 und der G1-Phase des Zellzyklus, wodurch die Apoptose der Zellen induziert wird. (13)

Dacomitinib weist nach oraler Einnahme von 45 mg eine Bioverfügbarkeit von 80 % auf. Nahrungsmittel besitzen nur einen untergeordneten Effekt auf die Exposition. Insgesamt besitzt Dacomitinib eine Halbwertszeit von 72 Stunden. Dem irreversiblen pan-EGFR-Inhibitor liegt ein oxidativer und Glutathion-vermittelter konjugativer Metabolismus zugrunde. Dieser beinhaltet eine Einbeziehung der Enzyme CYP2D6 und CYP3A4, welche zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln führen können. (15)

In präklinischen Untersuchungen wurde zudem bestätigt, dass Dacomitinib ZNS-gängig ist und die Blut-Hirn-Schranke penetrieren kann. Dies bestätigte sich durch effektive Inhibierung von EGFR-Signalwegen in Glioblastoma Hirn-Xenograft-Modellen. (24)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Dacomitinib lautet „[...] Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, *epidermal growth factor receptor*, EGFR).“ (1)

Im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen stehen Wirkstoffe für das NSCLC generell sowie solche mit spezifischer Zulassung für eine EGFR-aktivierende Mutation zur Verfügung. Als Behandlungsoptionen für Patienten mit NSCLC sind die unspezifischen (Chemo-)Therapien Cisplatin, Carboplatin (Off-Label verordnungsfähig (25)), Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin verfügbar. Auch der *Checkpoint-Inhibitor* Nivolumab kann gemäß Zulassungstext generell beim chemotherapeutisch vorbehandelten NSCLC verabreicht werden. Eine spezifische Zulassung für aktivierende EGFR-Mutationen besitzen die Tyrosinkinase-Inhibitoren Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib sowie die Antikörper Bevacizumab und Necitumumab. Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der Arzneimittel auf Basis der in den Fachinformationen enthaltenen Informationen und Daten dargestellt.

a) Zytostatika

Zur Chemotherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen sind zur Erstlinienbehandlung folgende zytostatisch wirksame Substanzen aus verschiedenen ATC-Klassen zugelassen, die alleine oder in Kombination eingesetzt werden können: Platin-haltige Verbindungen (Carboplatin und Cisplatin: L01XA), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, nab-Paclitaxel: L01CD), Stickstofflost-Analoga bzw. Alkylantien (Ifosfamid: L01AA), Folsäure-Analoga (Pemetrexed: L01BA), Vinca-Alkaloide und Analoga (Vinorelbin, Vindesin: L01CA), Podophyllotoxinderivate (Etoposid: L01CB), sowie andere zytotoxische Antibiotika (Mitomycin: L01DC).

Zytostatika greifen in Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge ein (Störung bzw. Unterbindung der Zellteilung; Induktion der Apoptose). Ihr Wirkmechanismus ist unspezifisch und betrifft alle sich teilenden Zellen, wodurch auch andere regenerative Gewebe angegriffen werden, was zu den bekannten Nebenwirkungen einer Chemotherapie führt. Jedoch ergibt sich aus den schnelleren Teilungsraten entarteter im Vergleich zu normalen Zellen die antitumorale Wirksamkeit der Zytostatika. (26, 27)

*Platin-haltige Verbindungen*Cisplatin

Cisplatin ist eine antineoplastische anorganische Verbindung, die mit Platin ein Schwermetall enthält (cis-Diammindichloridoplatin [II]). Dieses hemmt die DNA (*Deoxyribonucleic Acid*; Desoxyribonukleinsäure)-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge und die Zellteilung. In geringerem Umfang werden zudem Protein- und RNA (*Ribonucleic Acid*; Ribonukleinsäure)-Synthese gehemmt. Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, tragen auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin bei, unter anderem die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylierender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden. (28)

Carboplatin

Carboplatin verfügt über ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin, d. h. es bewirkt vorwiegend eine Vernetzung zwischen DNA-Strängen und innerhalb eines DNA-Stranges selbst. Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytozid. Seine zytozide Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und -Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion der DNA, wodurch diese während der Zellteilung nicht repliziert werden kann. (29)

Unabhängig von seiner Implantation zeigt Carboplatin bei einer Vielzahl von Tumoren eine mit Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit. Mittels alkalischer Elution und Untersuchungen zur DNA-Bindung konnten qualitativ vergleichbare Wirkmechanismen nachgewiesen werden. Wie Cisplatin verursacht Carboplatin Veränderungen in der superhelikalen Struktur der DNA, die durch Biegung einem Effekt der Verkürzung der DNA bzw. einer kompakteren DNA entsprechen. (29) Carboplatin besitzt für Deutschland keine Zulassung beim fortgeschrittenen NSCLC, ist aber seit 2006 als Kombinationstherapie in diesem Anwendungsgebiet für Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen verordnungsfähig. (25)

Taxane

Docetaxel

Docetaxel greift unspezifisch in den Zellzyklus ein, indem es die Mitose hemmt. Angriffspunkt ist der für den Stofftransport in der Zelle unverzichtbare Spindelapparat. Taxane beschleunigen zunächst die Bildung von Mikrotubuli, binden dann aber an die β -Tubulinuntereinheit und verhindern so die Desaggregation des Spindelapparates. In der G2-Phase zum Stofftransport gebildete Spindeln können danach nicht mehr umgebaut werden. Insbesondere entstehen in der Mitosephase keine Kernspindeln, wodurch die Zellen letztlich absterben. Von dieser Wirkung betroffen sind prinzipiell alle Zellen, die sich in der G2-Phase befinden. Dies zeigt sich insbesondere in Form von Nebenwirkungen wie Myelosuppression, Neuropathien und Stomatitis. Prädiktive Biomarker existieren für Docetaxel nicht. (30-32)

Paclitaxel

Paclitaxel fördert die Bildung von Mikrotubuli aus den Tubulin-Dimeren und stabilisiert die Mikrotubuli, indem es eine Depolymerisation verhindert. Dies führt zur Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des Mikrotubuli-Netzwerkes, welches unerlässlich für die Interphase und Teile der Mitose ist. Während der Zellteilung bewirkt Paclitaxel außerdem die Bildung abnormer Mikrotubuli-Bündel; während der Mitose entstehen multiple sternförmige Gruppierungen der Mikrotubuli. (33, 34)

nab-Paclitaxel

Bei nab-Paclitaxel handelt es sich ebenfalls um den Antimikrotubuli-Wirkstoff Paclitaxel, welcher an ca. 130 nm große Humanserumalbumin-Nanopartikel gebunden vorliegt. Albumin vermittelt die kaveoläre Transzytose von Plasmakomponenten in die Endothelzellen und begünstigt dadurch den Transport von Paclitaxel durch diese. Es wird davon ausgegangen, dass der transendotheliale kaveoläre Transport durch den gp-60-Albuminrezeptor vermittelt wird und durch das albuminbindende Protein SPARC (*Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine*) eine Akkumulation von Paclitaxel in den Tumorzellen erreicht wird. Der Wirkmechanismus ist analog dem Paclitaxel (siehe zuvor). (33)

*Stickstofflost-Analoga*Ifosfamid

Ifosfamid ist ein Stickstofflost-Derivat und gehört zur Gruppe der Alkylanzien. In der Leber entstehen aktive Metaboliten, welche die Phosphodiesterbrücken der DNA alkylieren, woraus Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA resultieren und in der Folge zytotoxisch wirken. (35)

*Folsäure Analoga*Pemetrexed

Pemetrexed gehört zur Gruppe der Antimetaboliten. Als Antifolat entfaltet es seine zytostatische Wirkung indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. Aufgrund der in der Regel höheren Zellteilungsrate in Tumoren reagieren diese empfindlicher auf die Wirkung von Antifolaten als die meisten anderen Körpergewebe.

Pemetrexed wird durch das Enzym Folylpolyglutamatsynthase in Polyglutamatformen überführt, die in der Zelle zurückgehalten werden. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der vorwiegend in Tumorzellen und in normalen Zellen in geringerem Maße stattfindet. Metaboliten der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt. (36, 37) Dies ist eine Ursache, weshalb Tumorgewebe empfindlicher für die Wirkung von Pemetrexed ist.

In vitro Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylat-Synthase (TS), die Dihydrofolatreduktase (DHFR) und die Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der de novo Biosynthese von Thymidin und Purinnukleotiden sind. Die Polyglutamatformen sind noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT. Durch die Inhibition der de novo Thymidin- bzw. Purinsynthese stehen für die DNA-Replikation nicht mehr die als Bausteine benötigten einzelnen Nukleotide zur Verfügung. Die Zellproliferation wird gehemmt, wovon insbesondere Tumorgewebe betroffen ist.

Die Zulassung von Pemetrexed beim NSCLC ist auf die Gruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome sowie Mischformen beschränkt und besitzt keine Zulassung bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.

*Pyrimidin-Analoga*Gemcitabin

Gemcitabin (2',2'-Difluorodesoxycytidin), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (2',2'-Difluorodesoxycytidin-Diphosphat; dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (2',2'-Difluorodesoxycytidin-Triphosphat; dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNA-Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Desoxycytidin-Triphosphat (dCTP) für die DNA-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Desoxynukleosiden und speziell von dCTP. Zum anderen konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNA.

Außerdem kann Gemcitabin in geringem Ausmaß in die RNA eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNA verstärkt. Die DNA-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNA-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNA eingebaut wurde erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNA-Strang. Aus diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNA-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNA scheint nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren. (38)

*Vinca-Alkaloide und Analoga*Vinorelbin

Vinorelbin ist ein Zytostatikum aus der Klasse der Vinca-Alkaloide. Ziel seiner Aktivität auf molekularer Ebene ist dem dynamischen Gleichgewicht zwischen Tubulin und Mikrotubuli entgegenzuwirken. Vinorelbin verhindert die Polymerisierung von Tubulin in der Mitose. Zusätzlich blockiert Vinorelbin die Zellteilung von der G2- bis zur M-Phase, was in der Interphase oder bei der nachfolgenden Mitose zum Zelltod führt. (39)

Vindesin

Vindesin gehört als Vinca-Alkaloid ebenfalls zu den Mitosehemmern: Die Verteilung der Chromosomenpaare auf die Tochterzellen bei der Zellteilung wird durch die Bindung von Vindesin an die Mikrotubuli verhindert, wodurch es im Anschluss zur Apoptose kommt. (40)

*Podophyllotoxinderivate*Etoposid

Etoposid ist ein Podophyllotoxinderivat, dessen Wirksamkeit auf einer Hemmung des synthesesrelevanten Enzyms DNA-Topoisomerase II basiert, welche zum Strangabbruch in den Zellzyklusphasen S und G2 führt. Etoposid wirkt bei erhöhter Konzentration auch auf ruhende Zellen zytotoxisch. (41)

*Andere zytotoxische Antibiotika*Mitomycin

Mitomycin ist ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum, das aus einer Streptomyces-Art isoliert wurde. Die inaktive Prodrug wird im Serum und in Körperzellen zu einem trifunktionellen Alkylans aktiviert, welches DNA und, in geringerem Maße, RNA alkyliert und somit die Nukleinsäuresynthese unterbindet. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, welche DNA-Brüche induzieren. (42)

b) Zielgerichtete Therapien

Bei den zielgerichteten Therapien sind sowohl Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) (L01XC) als auch monoklonale Antikörper zugelassen (L01XE).

*Inhibitoren des EGFR-Signalwegs*Afatinib

Afatinib ist ein selektiver irreversibler Blocker der ErbB-Familie, bindet kovalent an alle Homo- und Heterodimere, die durch die Mitglieder der ErbB-Familie EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 gebildet werden und blockiert deren Signalübertragung irreversibel. In präklinischen Krankheitsmodellen mit Deregulierung des ErbB-Signalwegs blockiert Afatinib als Einzelwirkstoff die ErbB-Rezeptor-Signalübertragung, was zur Hemmung des Tumorwachstums oder zu Tumorregression führt. NSCLC-Modelle mit L858R- oder del19-EGFR-Mutation sind gegenüber Afatinib besonders sensitiv. Es zeigt signifikante antitumorale Aktivität in NSCLC-Zelllinien sowie mit mutierten Isoformen mit bekannter Resistenz gegen die reversiblen EGFR-Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib, wie zum Beispiel T790M oder T854A. (43)

Erlotinib

Erlotinib ist ein reversibler Inhibitor der Tyrosinkinase des EGFR und hemmt dessen intrazelluläre Phosphorylierung. Der EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/ oder den Zelltod.

Eine Mutation im EGFR-Gen kann zur konstitutiven Aktivierung antiapoptotischer und proliferativer Signalwege führen. Die potente Wirkung von Erlotinib bei der Inhibierung der EGFR-vermittelten Signalkaskaden in EGFR-Mutationen-positiven Tumoren basiert auf der hoch affinen reversiblen Bindung von Erlotinib an der ATP-Bindungsstelle der mutierten Kinasedomäne des EGFR. Durch die Inhibierung der Signalkaskaden wird die Zellproliferation gehemmt und der Zelltod wird über den intrinsischen Apoptoseweg eingeleitet. (44, 45, 32)

Gefitinib

Gefitinib ist, wie Erlotinib, ein reversibler, selektiver, niedermolekularer Inhibitor der Tyrosinkinase des EGFR. (46) Das niedermolekulare Chinazolinderivat Gefitinib stoppt die neoplastische Proliferation indem es bevorzugt die intrazelluläre Tyrosinkinase des modifizierten EGF-Rezeptors und damit gezielt die über diesen Rezeptor aktivierte Signalstrecke und die damit einhergehende Tumorzellproliferation blockiert. (46)

Osimertinib

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib inhibiert irreversibel die mutierte Form des EGFR und Osimertinib wirkt außerdem bei Vorhandensein einer T790M-Resistenzmutation, welche häufig nach Entwicklung einer Therapieresistenz auf eine vorherige EGFR-TKI Therapie zu beobachten ist. In vitro Studien zeigten in einigen Zelllinien für das NSCLC eine hochpotente inhibitorische Aktivität des Wirkstoffes gegen alle sensibilisierenden Mutationen. Eine Hemmung des Zellwachstums wurde bei signifikant weniger Aktivität gegen den EGFR-Wildtyp erreicht. (47)

Necitumumab

Der monoklonale IgG1/ kappa Antikörper Necitumumab zeichnet sich dadurch aus, dass er mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen EGFR 1 bindet. Durch die Blockierung der Ligandenbindungsstelle kann die Aktivierung des Rezeptors unterbunden werden. Außerdem ermöglicht Necitumumab den Abbau von EGFR. (48) Necitumumab inhibiert die Ligandeninduzierte Homo- oder Heterodimerisierung und konsekutive Autophosphorylierung des EGFR. (49) Dadurch wird die Aktivität nachgeschalteter Signalwege, wie beispielsweise die des MAPK p44/ 42-abhängigen Signalweges, unterdrückt. (50) Die Antitumor-Aktivität bezieht sich nicht nur auf die Monotherapie, sondern auch auf die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin. (48) Necitumumab wird seit dem 01. Februar 2017 nicht mehr in Deutschland vertrieben. (51)

Checkpoint-Inhibitoren

Nivolumab

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den Programmed Death-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der antigenspezifischen T-Zellaktivität, der an der Kontrolle von T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der antigenspezifischen T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert T-Zellreaktionen, inklusive der Tumorabwehrreaktion und führte in genidentischen Mausmodellen durch Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums. (52) Im April 2016 erhielt Nivolumab die Zulassungserweiterung für Patienten mit NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. (53, 52)

Angiogenese-Inhibitoren

Bevacizumab

Bevacizumab gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der monoklonalen Antikörper (IgG1/kappa). Durch eine zielgerichtete Bindung an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) bewirkt Bevacizumab die Hemmung der Bindung von VEGF an seine Rezeptoren Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) und somit die Reduzierung einer Vaskularisierung des Tumors. Folglich werden weiterhin das bestehende Tumorgefäß sowie die Bildung neuer Tumorgefäße gehemmt. Zur Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC mit aktivierender EGFR-Mutation wird Bevacizumab in Kombination mit Erlotinib eingesetzt. (54)

Zusammenfassung des Unterschiedes im Wirkmechanismus von Dacomitinib gegenüber den anderen zugelassenen Wirkstoffen:

Der Wirkmechanismus des TKI Dacomitinib als zielgerichtete Behandlungsmöglichkeit ist nicht mit den Wirkmechanismen herkömmlicher Chemotherapien gleichzusetzen. Die zytotoxisch wirksamen Chemotherapien greifen unselektiv in verschiedene Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge ein. Dies betrifft vor allem auch gesunde Zellen, woraus die typischen belastenden Nebenwirkungen der Chemotherapien resultieren.

Anders als Dacomitinib zeigt der im Anwendungsgebiet verfügbare monoklonale Antikörper Bevacizumab keine direkte Wirkung am EGFR-Rezeptor, sondern stellt vielmehr eine Immuntherapie dar, die durch Hemmung des VEGF die Tumor-Angiogenese verhindert. Um die Wirksamkeit zu erhöhen wird dieser Antikörper in Kombination mit Erlotinib, einem zielgerichteten TKI der 1. Generation, verabreicht.

Dacomitinib gehört zu den EGFR-TKIs der 2. Generation und zeigte eine potentere Wirksamkeit bei del19 oder L858R resistenten Zellen als TKI der 1. Generation (Erlotinib, Gefitinib). (55) Dies zeigt sich auch an transfizierten murinen pro-B Zelllinien, bei denen die TKIs der 2. Generation eine deutlich sensitivere mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) aufwiesen als diejenigen der 1. Generation (siehe Tabelle 2-3). (56) So unterscheiden sich die TKI der 2. Generation von denen der 1. Generation insbesondere durch eine kovalente, irreversible und langanhaltendere Bindung an die Kinasedomäne sowie durch die simultane Inhibierung weiterer Mitglieder der ErbB-Familie (siehe Abbildung 4). (57, 58, 22) Bedingt durch die reversible und alleinige Bindung an den ErbB-Rezeptor der TKIs der 1. Generation, entwickeln sich unter der Behandlung oftmals Resistenzen.

Tabelle 2-3: IC_{50} Konzentrationen der TKI 1. und 2. Generation bei transfizierten murinen pro-B Zelllinien

Tyrosinkinase-Inhibitor	IC_{50} (nM)				
	L858R	L858R/ L747S	L858R/ D761Y	L858R/ T854A	L858R/ T790M
1. Generation					
Gefitinib	3,38	15,1	29,4	222	8.568
Erlotinib	1,82	8,68	11,1	85,9	5.377
2. Generation					
Afatinib	0,21	0,24	0,82	2,13	73,1
Dacomitinib	0,27	0,41	1,16	3,19	38,1
Quelle: modifiziert nach (56) Abkürzungen: IC_{50} : mittlere inhibitorische Konzentration; nM: Nanomolar. Bei den nachfolgenden Begrifflichkeiten handelt es sich um spezifisch getestete EGFR-Mutationen: D761Y, L747S, L858R, T790M, T854A.					

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Resistenzen können zum einen de novo vorliegen sowie zum anderen unter der Behandlung mit einem TKI erworben werden. Allerdings entwickeln sich in den meisten Fällen Resistenzen durch sekundäre EGFR-Mutationen oder durch Aktivierung eines EGFR-unabhängigen Signalweges. Der häufigste Mechanismus einer Resistenzentwicklung (~ 50 %) basiert auf einer erworbenen Mutation in Exon 20 des EGFR durch Austausch von Threonin mit Methionin, welche für die T790M Mutation kodiert sind (siehe Abbildung 2). (2, 58)

Bei der sogenannten „Gatekeeper“ Mutation (z. B. T790M) wird postuliert, dass ein sterischer Zusammenstoß zwischen dem größeren Methionin-Molekül (im Vergleich zu Threonin) auf der „Gatekeeper“ Seitenkette des EGFR T790M und dem Anilin-Molekül der TKI der 1. Generation besteht. (19) Zu dem zweithäufigsten Mechanismus einer Resistenzentwicklung (5–20 %) gehört die Involvierung der Amplifikation von MET zur Umgehung der EGFR-Inhibition über den PI3K-AKT-mTOR Signalweg. Andere Resistenzmechanismen schließen Mutationen in PIK3CA, HER2, BRAF, STAT3, AXL-Kinase sowie eine CRKL Amplifikation ein. (2, 58)

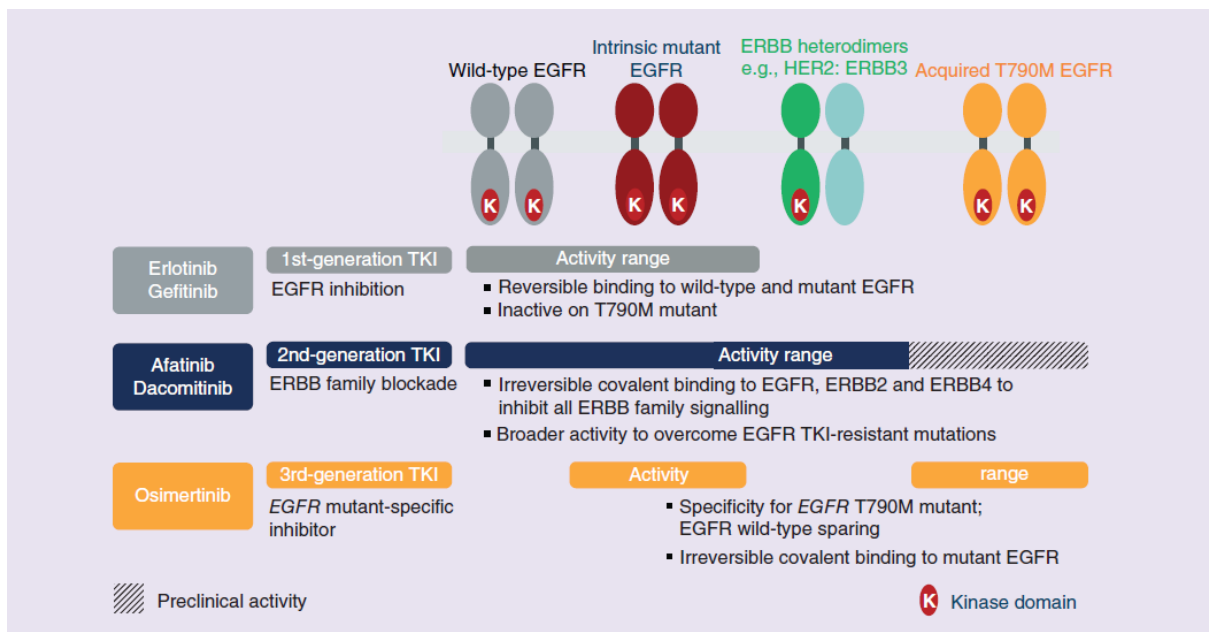


Abbildung 4: Überblick über die Aktivitätsspanne der 1., 2. und 3. Generation von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Quelle: (58)

In präklinischen Studien zeigte Dacomitinib in vitro eine Wirksamkeit gegen verschiedene EGFR-Mutanten einschließlich der häufigen aktivierenden Mutationen sowie der T790M Mutation. Das breite Spektrum an inhibitorischer Aktivität zeigt sich einschließlich HER2 und HER4 sowie an Gefitinib- und Erlotinib-resistenten NSCLC-Xenograft-Modellen. Wenngleich Dacomitinib in vitro ein Potential hinsichtlich der T790M erworbenen Mutationen erwarten lässt, ist die Wirkung in vivo limitiert. (15, 59, 55) Zudem besitzt der zugelassene Wirkstoff Osimertinib, ein TKI der 3. Generation, eine spezifische Aktivität und Zulassung gegenüber der T790M Mutation (siehe Abbildung 4). (47, 58)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden sich die TKI deutlich, wie in Tabelle 2-4 veranschaulicht.

Tabelle 2-4: Pharmakokinetische Eigenschaften der TKI bei Verabreichung der empfohlenen Dosierung

Parameter	Reversible EGFR-TKI (1. Generation TKI)		Irreversible ErbB-Familien Blocker (2. Generation TKI)		Spezifischer ErbB-Familien Blocker (3. Generation TKI)
	Gefitinib	Erlotinib	Afatinib	Dacomitinib	Osimertinib
Startdosis (mg/Tag)	250	150	40	45	80
t_{\max} (Zeit bis Erreichen der C_{\max} ; in Stunden)	3–7	4	2–5	~ 6	6
Verteilungsvolumen in Liter	1.700	232	2.870	2.600	918
Proteinbindung (%)	~ 90	~ 95	~ 95	97–98	94,7
Halbwertszeit $t_{1/2}$ (in Stunden)	48–72	36	37	72	48
absolute Bioverfügbarkeit (%)	~ 60	~ 76	nicht bekannt	80	70
Clearance (Liter/Stunde)	46	4,5	1.070–1.390	26	14,3
Metabolismus	umfangreich	umfangreich	minimal	umfangreich	Nicht angegeben
Renale Exkretion	4 %	~ 9 %	< 5 %	3 %	14,2 %
Akkumulation	1,5–4 fach	1,5–5,4 fach	2–3 fach	~ 6 fach	1,6–3 fach
Einfluss des pH-Wertes des Magens	verringerte Absorption	verringerte Absorption	nicht bekannt	verringerte Absorption	nicht beeinträchtigt
Einfluss von Nahrungsmitteln	nicht relevant	AUC-Zunahme um 34–66 %	AUC-Abnahme um 39 %	nicht relevant	nicht relevant
Potentielle Wechselwirkungen	CYP-Enzyme	CYP-Enzyme	P-gp Transporter	potentielles CYP2D6-Substrat	CYP-Enzyme, BCRP, P-gp
Quellen: (47, 60, 15)					
Abkürzungen: AUC: Area under the curve; BCRP: Brustkrebsresistenzprotein (<i>breast cancer resistant protein</i>); CYP: Cytochrome P450; EGFR, ERbB: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); P-gp: P-Glykoprotein; pH: <i>potentia Hydrogenii</i> ; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor					

Das EGFR-positive NSCLC bleibt, trotz der bisherigen Fortschritte, weiterhin eine unheilbare Erkrankung. Für Patienten mit EGFR-aktivierender Mutation besteht somit weiterhin Bedarf an effektiven Erstlinienoptionen, die eine Krankheitsprogression bei Beibehaltung der Lebensqualität und Verbesserung der Symptomatik soweit wie möglich hinauszögern. Mit Dacomitinib steht den Patienten durch die kovalente, irreversible und langanhaltendere Bindung an der Kinasedomäne sowie durch die simultane Inhibierung weiterer Mitglieder der ErbB-Familie eine effektive Erstlinienbehandlung zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: 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
Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, <i>epidermal growth factor receptor</i> , EGFR).	nein	02.04.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde die Fachinformation für Dacomitinib mit Stand 04.2019 zugrunde gelegt. (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 2-6 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 2-6: 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 2-6 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.

Für Abschnitt 2.1:

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde sowohl durch eine strukturierte Literaturrecherche und Freihandsuche, als auch durch die Zulassung der *European Commission* (EC) am 02.04.2019 zugrunde liegenden Dokumente von Pfizer Europe MA EEIG erreicht. Der Wirkmechanismus von Dacomitinib wurde mittels öffentlich verfügbarer Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) sowie anhand der vorliegenden deutschen und amerikanischen Fachinformation (Stand: 04.2019) dargestellt.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Dacomitinib in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation für Dacomitinib (Vizimpro®) entnommen (Stand: 04.2019).

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. Pfizer Europe MA EEIG. Vizimpro 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 15.04.2019]. 2019.
2. Chan, B. A., Hughes, B. G. M. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(1): 36-54.
3. Hojjat-Farsangi, M. Small-Molecule Inhibitors of the Receptor Tyrosine Kinases: Promising Tools for Targeted Cancer Therapies. *International Journal of Molecular Sciences* 2014; 15(8): 13768-13801.
4. Quintanal-Villalonga, A., Paz-Ares, L., Ferrer, I., Molina-Pinelo, S. Tyrosine Kinase Receptor Landscape in Lung Cancer: Therapeutical Implications. *Dis Markers* 2016; 2016: 9214056.
5. Petersen, I., Warth, A. Karzinome der Lunge. *Der Pathologe* 2014; 35(6): 547-556.
6. Pao, W., Girard, N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology* 2011; 12(2): 175-180.
7. Petersen, I. The Morphological and Molecular Diagnosis of Lung Cancer. *Deutsches Ärzteblatt International* 2011; 108(31-32): 525-531.
8. Weinstein, B., Joe, A. Oncogene Addiction. *Cancer Research* 2008; 68(9): 3077-3080.
9. Bogdan, S., Klämbt, C. Epidermal growth factor receptor signaling. *Current Biology* 2001; 10(8): R292-R295.
10. Wieduwilt, M. J., Moasser, M. M. The epidermal growth factor receptor family: Biology driving targeted therapeutics. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2008; 65(10): 1566-1584.
11. Purba, E. R., Saita, E.-i., Maruyama, I. N. Activation of the EGF Receptor by Ligand Binding and Oncogenic Mutations: The "Rotation Model". *Cells* 2017; 6(2): 13.
12. Kumar, A., Petri, E. T., Halmos, B., Boggon, T. J. The Structure and Clinical Relevance of the EGF Receptor in Human Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(10): 1742-1751.
13. Kalous, O., Conklin, D., Desai, A. J., O'Brien, N. A., Ginther, C. et al. Dacomitinib (PF-00299804), an irreversible Pan-HER inhibitor, inhibits proliferation of HER2-amplified breast cancer cell lines resistant to trastuzumab and lapatinib. *Molecular cancer therapeutics* 2012; 11(9): 1978-87.

14. Sasaki, T., Hiroki, K., Yamashita, Y. The Role of Epidermal Growth Factor Receptor in Cancer Metastasis and Microenvironment. *BioMed Research International* 2013; 2013: 8.
15. Peters, S., Zimmermann, S., Adjei, A. A. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer treatment reviews* 2014; 40(8): 917-26.
16. Gonzales, A. J., Hook, K. E., Althaus, I. W., Ellis, P. A., Trachet, E. et al. Antitumor activity and pharmacokinetic properties of PF-00299804, a second-generation irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor. *Molecular cancer therapeutics* 2008; 7(7): 1880-9.
17. Lurje, G., Lenz, H. J. EGFR Signaling and Drug Discovery. *Oncology* 2009; 77(6): 400-410.
18. Martinelli, E., De Palma, R., Orditura, M., De Vita, F., Ciardiello, F. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer therapy. *Clinical and Experimental Immunology* 2009; 158(1): 1-9.
19. Ko, B., Paucar, D., Halmos, B. EGFR T790M: revealing the secrets of a gatekeeper. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2017; 8: 147-159.
20. Alao, J. P. The regulation of cyclin D1 degradation: roles in cancer development and the potential for therapeutic invention. *Molecular Cancer* 2007; 6: 24-24.
21. Pfizer. INVESTIGATOR'S BROCHURE. Dacomitinib (PF-00299804). Stand: 07.2017. 2017.
22. Stasi, I., Cappuzzo, F. Second generation tyrosine kinase inhibitors for the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Translational Respiratory Medicine* 2014; 2: 2.
23. Stone, A., Harrington, K., Frakes, M., Blank, K., Rajanna, S. et al. EGFR and c-Met Inhibitors are Effective in Reducing Tumorigenicity in Cancer. *J Carcinog Mutagen* 2014; 5(3): 1-9.
24. Zahonero, C., Aguilera, P., Ramírez-Castillejo, C., Pajares, M., Bolós, M. V. et al. Preclinical Test of Dacomitinib, an Irreversible EGFR Inhibitor, Confirms Its Effectiveness for Glioblastoma. *Molecular cancer therapeutics* 2015; 14(7): 1548-1558.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 05.01.2019 [online]. Stand: 05.01.2019. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf> [Zugriff: 07.01.2019]. 2019.
26. American Cancer Society. How Chemotherapy Drugs Work [online]. Stand: 2016. URL: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html> [Zugriff: 18.01.2019]. 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Payne, S., Miles, D. Mechanisms of anticancer drugs. Scott-Brown's Otorhinolaryngology. CRC Press. Head and Neck Surgery 7Ed. 2008: 34-46.
28. TEVA GmbH. Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 30.01.2019]. 2017.
29. TEVA GmbH. Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2016.
30. Accord Healthcare Limited. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml | 80 mg/4 ml | 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2018. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-07/FI_Docetaxel_Stand%20062018.pdf [Zugriff: 21.01.2019]. 2018.
31. Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Menzel, S., Ruth, P. 22.4.2 Taxane. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Pharmakologie. Klinische Pharmakologie. Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh. Stuttgart. 2012.
32. Sausville, E. A., Longo, D. L. Principles of Cancer Treatment. In: Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., editors.: Harrison's Principles of Internal Medicine. 2008: 514-33.
33. Celgene Europe B.V. Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
34. TEVA GmbH. Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 30.01.2019]. 2017.
35. Baxter Deutschland GmbH. Holoxan: Fachinformation [online]. Stand: 09.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
36. European Medicines Agency (EMA). ALIMTA - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 04.05.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alimta-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
37. Lilly Deutschland GmbH. ALIMTA®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
38. onkovis GmbH. Gemcitabin onkovis 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2014. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2014.
39. PIERRE FABRE PHARMA GmbH. NAVELBINE® 10 mg/1 ml – 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2013.

40. STADApHarm GmbH. ELDISINE®: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/eldisine.pdf> [Zugriff: 16.01.2019]. 2017.
41. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Etopophos® 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
42. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Mitomycin medac: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.05.2018]. 2016.
43. Boehringer Ingelheim International GmbH. GIOTRIF® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 06.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
44. Fenton, R., Longo, D. Cancer Cell Biology and Angiogenesis. In: Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., editors.: Harrison's Principles of Internal Medicine. 2008: 498-513.
45. Roche Pharma AG. Tarceva®: Fachinformation [online]. Stand: 11.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
46. AstraZeneca GmbH. IRESSA® 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
47. AstraZeneca GmbH. TAGRISSO® 40 mg Filmtabletten TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
48. Lilly Deutschland GmbH. Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2016.
49. Liu, M., Zhang, H., Jimenez, X., Ludwig, D., Witte, L. et al. Identification and characterization of a fully human antibody directed against epidermal growth factor receptor for cancer therapy. Proc Amer Assoc Cancer Res 2004; 45.
50. Topper, M. B., Tonra, J. R., Pytowski, B., Eastman, S. W. Differentiation between the EGFR antibodies necitumumab, cetuximab, and panitumumab: Antibody internalization and EGFR degradation. J Clin Oncol 29: 2011: (suppl; abstr e13022).
51. oncotrends. Lilly Deutschland stellt Vertrieb von Portrazza® (Necitumumab) ein. [online]. Stand: 24.01.2017. URL: <https://www.oncotrends.de/lilly-deutschland-stellt-vertrieb-von-portrazza-necitumumab-ein-425578/> [Zugriff: 23.01.2019]. 2017.
52. European Medicines Agency (EMA). OPDIVO - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 22.01.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 23.01.2019]. 2019.

53. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2019.
54. Roche Pharma AG. Avastin®: Fachinformation [online]. Stand: 03.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
55. Zugazagoitia, J., Diaz, A., Jimenez, E., Nunez, J. A., Iglesias, L. et al. Second-line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Focus on the Clinical Development of Dacomitinib. *Frontiers in medicine* 2017; 4: 36.
56. Chiba, M., Togashi, Y., Bannno, E., Kobayashi, Y., Nakamura, Y. et al. Efficacy of irreversible EGFR-TKIs for the uncommon secondary resistant EGFR mutations L747S, D761Y, and T854A. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 281.
57. Endersby, R., Whitehouse, J., Hii, H., Greenall, S. A., Johns, T. G. et al. A Pre-Clinical Assessment of the Pan-ERBB Inhibitor Dacomitinib in Pediatric and Adult Brain Tumors. *Neoplasia (New York, N.Y.)* 2018; 20(5): 432-442.
58. Girard, N. Optimizing outcomes in EGFR mutation-positive NSCLC: which tyrosine kinase inhibitor and when? *Future oncology (London, England)* 2018; 14(11): 1117-1132.
59. Skoulidis, F., Papadimitrakopoulou, V. A. Targeting the Gatekeeper: Osimertinib in EGFR T790M Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* 2017; 23(3): 618-622.
60. Kucharczuk, C. R., Ganetsky, A., Vozniak, J. M. Drug-Drug Interactions, Safety, and Pharmacokinetics of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of the advanced practitioner in oncology* 2018; 9(2): 189-200.