

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.12.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
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 .....	19
2.2.1  Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2  Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.3  Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	20
2.4  Referenzliste für Modul 2 .....	20

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	19
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	20

**Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-A: Inhibitorische Aktivität von Nintedanib in vitro.....	13
Tabelle 2-B: Laut S3-Leitlinie empfohlene Medikamente sowie zugelassene Proteinkinase-Inhibitoren im Anwendungsgebiet von Nintedanib .....	15
Tabelle 2-C: Wirkmechanismen der zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet verwendeten Zytostatika (von der S3-Leitlinie empfohlene Zytostatika).....	17

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Chemische Strukturformel von Nintedanib: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl) acetamido)phenylamino)(phenyl) methylene)-2-oxoindoline-6-carboxylate.....	10
Abbildung 2-2: Expression von Rezeptoren, die an der Angiogenese beteiligt sind.....	11
Abbildung 2-3: Tumorinduzierte Angiogenese.....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AKT	V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-Triphosphat
Del 19	Deletion im Exon 19
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EML4	Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
ESMO	European Society of Medical Oncology
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
GARFT	Glycinamide-Ribonucleotide-Formyltransferase
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
L858R	Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MET	MNNG HOS Transforming Gene
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TS	Thymidylatsynthase

VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Nintedanib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Vargatef<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	L01XE31

*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
10061362	EU/1/14/954/001	100 mg	60 Weichkapseln
10061379	EU/1/14/954/002	100 mg	120 Weichkapseln
10061391	EU/1/14/954/004	150 mg	60 Weichkapseln

### 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.*

#### **Zusammenfassung des Abschnitts 2.1.2**

Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>) ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der durch eine spezifische Blockade der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) 1 - 3, PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor)  $\alpha$  und  $\beta$  und FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) 1 – 3 eine dreifach zielgerichtete Angiogenese-Blockade ermöglicht.

Die Angiogenese (Neubildung von Blutgefäßen aus einem bestehenden Gefäßsystem) ist von zentraler Bedeutung für das Wachstum und die Ausbreitung solider Tumore. Tumore ab einer bestimmten Größe sind in der Lage, durch Sekretion von Wachstumsfaktoren eine eigene Gefäßversorgung zu bilden. Jedes Blutgefäß besteht mindestens aus einer einlagigen Schicht von Endothelzellen, dem Endothel. Das Endothel wird von der Basalmembran umgeben und unter anderem von Perizyten und glatten Muskelzellen umhüllt, die für die Stabilität der Blutgefäße sorgen.

Der Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) nimmt bei der komplex regulierten Angiogenese eine Schlüsselfunktion ein und aktiviert Endothelzellen über Bindung an den VEGFR. FGF (Fibroblast Growth Factor) kann über die Bindung an den FGFR ebenfalls die Proliferation von Endothelzellen aber auch glatten Muskelzellen anregen. Aktivierte Endothelzellen produzieren wiederum PDGF (Platelet Derived Growth Factor), dessen Rezeptor PDGFR hauptsächlich von Perizyten und glatten Muskelzellen exprimiert wird.

Als anti-angiogener Wirkstoff unterscheidet sich Nintedanib von allen anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen, indem er die Neubildung von Blutgefäßen im Tumor hemmt. Die dreifach zielgerichtete Blockade von VEGFR, PDGFR und FGFR ermöglicht eine Hemmung der Tumor-Angiogenese über verschiedene, alternative Signalwege.

Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>) ist zugelassen in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014).

Nintedanib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der eine dreifach zielgerichtete Blockade entscheidender Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) der Angiogenese ermöglicht (Triple-Angiokinase-Inhibitor). Die Angiogenese (Neubildung von Blutgefäßen aus einem bestehenden Gefäßsystem) ist entscheidend für das Tumorstadium und die Bildung von Metastasen (Folkman, 1995). Nintedanib ist ein anti-angiogener Wirkstoff. Präklinische Daten belegen, dass Nintedanib die Tyrosinkinase-Aktivität von VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) 1-3, PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor)  $\alpha$  und  $\beta$  sowie FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) 1-3 effektiv inhibiert (Hilberg et al., 2008). Diese drei RTK spielen eine zentrale Rolle bei der Koordination der Angiogenese:

- Die VEGFR-Familie mit den Mitgliedern VEGFR 1-3 liefert, hauptsächlich über VEGFR 2, eines der initialen Signale zur Gefäßneubildung (Cook und Figg, 2010; Carmeliet und Jain, 2011).
- Die PDGFR-Familie mit den Mitgliedern PDGFR  $\alpha$  und  $\beta$  beeinflusst im Wesentlichen die Gefäßstabilität und -integrität (Cook und Figg, 2010; Carmeliet und Jain, 2011).
- Die FGFR-Familie mit den Mitgliedern FGFR 1-3 hat vielseitige Funktionen, die sowohl im Zusammenhang mit der Angiogenese stehen (durch Stimulierung der Endothelzellproliferation) als auch allgemeinerer Natur sind (Regulation von Proliferation, Überleben, Migration und Invasion) (Turner und Grose, 2010).

### **Rezeptor-Tyrosinkinasen**

Die Aktivierung von RTK erfolgt durch Bindung des entsprechenden Wachstumsfaktors an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors. Durch die Bindung des Wachstumsfaktors kommt es zur Dimerisierung des Rezeptors. Dies führt wiederum zur Aktivierung der intrinsischen Tyrosinkinase (Madhusudan und Ganesan, 2004) und zur Autophosphorylierung der Tyrosinreste auf der cytoplasmatischen Seite mittels ATP (Adenosin-Triphosphat) (Hubbard und Till, 2000). Durch die Phosphorylierung der Tyrosinreste ist der Rezeptorkomplex in der Lage, mit diversen Signalmolekülen zu interagieren und so verschiedene Signalwege zu induzieren (Madhusudan und Ganesan, 2004). Einige der bekannten Signalkaskaden der Angiogenese werden über Mitogen-Activated Protein Kinasen (MAPK) und Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase (PI3K)/ V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog (AKT) reguliert (Cook und Figg, 2010).

Nintedanib gehört zur ATC (anatomisch-therapeutisch-chemischen)-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren. Chemisch gesehen handelt es sich bei Nintedanib um ein Indolinon-Derivat (siehe Abbildung 2-1). Durch reversible Bindung innerhalb der ATP-Bindungstasche der

entsprechenden Kinasedomänen von VEGFR, PDGFR und FGFR inhibiert Nintedanib die Angiogenese-vermittelnden Signalkaskaden (Hilberg et al., 2008).

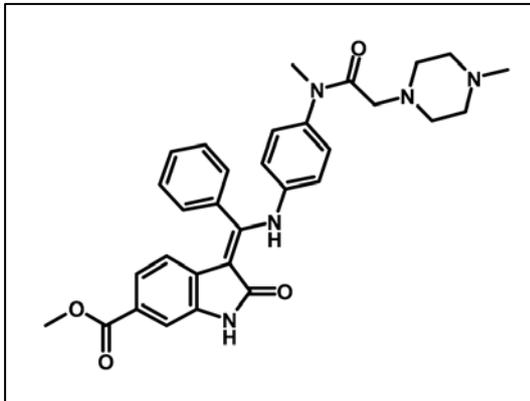


Abbildung 2-1: Chemische Strukturformel von Nintedanib: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl) acetamido)phenylamino)(phenyl) methylene)-2-oxoindoline-6-carboxylate

Quelle: (Hilberg et al., 2008)

## Angiogenese

Die Angiogenese (Neubildung von Blutgefäßen aus einem bestehenden Gefäßsystem) spielt physiologisch unter anderem eine wichtige Rolle bei der Embryogenese (Carmeliet, 2003) und der Wundheilung (Werner und Grose, 2003). Sie ist aber auch von zentraler Bedeutung bei pathologischen Prozessen, wie z. B. dem Wachstum und der Ausbreitung solider Tumore (Folkman, 1995).

Jedes Blutgefäß besteht mindestens aus einer einlagigen Schicht von Endothelzellen, dem Endothel, die die Blutgefäße auskleiden (Plank und Sleeman, 2003). Das Endothel wird von der Basalmembran umgeben und unter anderem von Perizyten und glatten Muskelzellen umhüllt (Plank und Sleeman, 2003), die für die Stabilität der Blutgefäße sorgen und die Durchblutung kontrollieren (Carmeliet und Jain, 2011).

Neue Blutgefäße entstehen durch einen komplexen, streng regulierten Angiogenese-Prozess, an dem Endothelzellen, Perizyten und glatte Muskelzellen beteiligt sind (Armulik et al., 2005). Die Neubildung von Blutgefäßen wird durch Wachstumsfaktoren ausgelöst, die die Endothelzellen aktivieren und zur Vasodilatation und zur erhöhten Permeabilität des Endothels führen. Es kommt in der Folge zur Ablösung von Perizyten und zur Degradation der das Gefäß umgebenden Basalmembran. Die aktivierten Endothelzellen proliferieren, lösen sich von ihren Nachbarzellen und migrieren auf das angiogene Signal zu. Es kommt zur Ausbildung einer extrazellulären Matrix, an der sich die migrierenden Endothelzellen organisieren. Zur Ausbildung eines reifen, funktionalen Gefäßes tragen schließlich stabilisierende Zelltypen wie Perizyten und glatte Muskelzellen bei (Carmeliet und Jain, 2011).

Der Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) nimmt bei der Induktion der Angiogenese eine Schlüsselfunktion ein und aktiviert die Endothelzellen über Bindung an den VEGFR, der fast ausschließlich auf diesem Zelltyp exprimiert wird (Plank und Sleeman, 2003). Ein weiterer Rezeptor, der von Endothelzellen exprimiert wird, ist FGFR (Presta et al., 2005). Der Wachstumsfaktor FGF (Fibroblast Growth Factor) kann ebenfalls die Proliferation von Endothelzellen aber auch glatten Muskelzellen anregen (Turner und Grose, 2010). Aktivierte Endothelzellen produzieren wiederum den Wachstumsfaktor PDGF (Platelet Derived Growth Factor), dessen Rezeptor (PDGFR) hauptsächlich von Perizyten und glatten Muskelzellen exprimiert wird. Auf diese Weise werden die das Endothel stabilisierenden Zellen rekrutiert und zur Teilung angeregt (Plank und Sleeman, 2003) (siehe Abbildung 2-2).

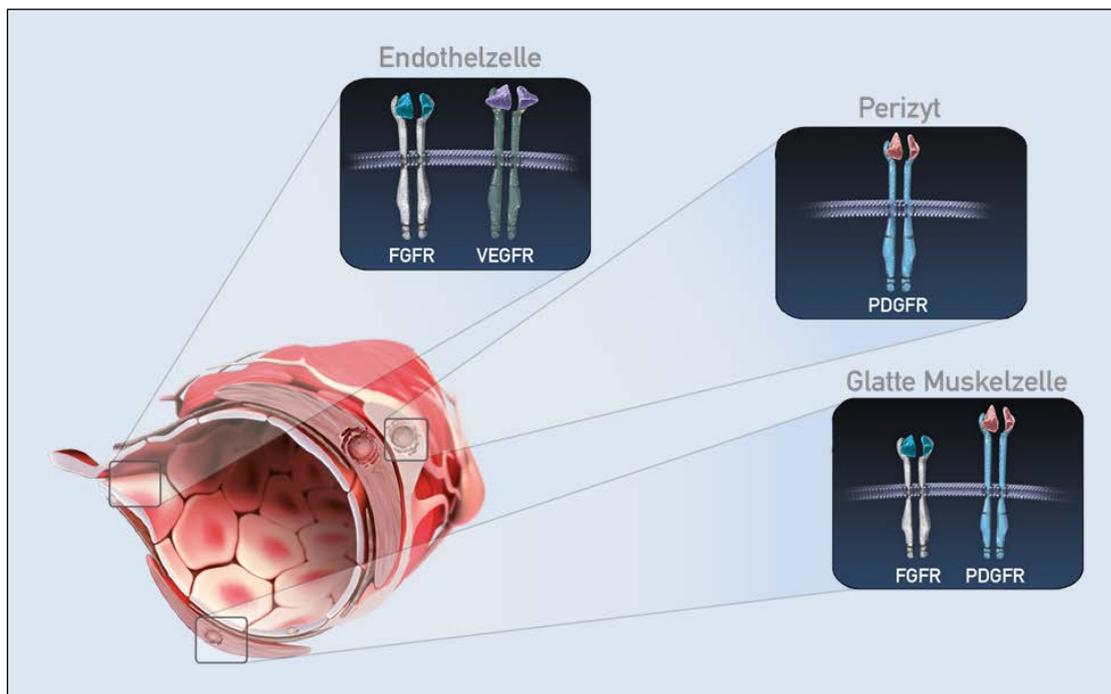


Abbildung 2-2: Expression von Rezeptoren, die an der Angiogenese beteiligt sind

Quelle: modifiziert nach (Rolfo et al., 2013)

### Tumorangiogenese

Tumore sind in der Lage, durch Sekretion von Wachstumsfaktoren Angiogenese zu induzieren (siehe Abbildung 2-3). Bei ihrer Versorgung sind Tumore abhängig vom passiven Transport von Sauerstoff und Nährstoffen aus den umliegenden Blutgefäßen (Sutherland, 1986). Während des Wachstums eines Tumors wird sein Umfeld immer sauerstoffärmer (Cook und Figg, 2010), da die vorhandenen Blutgefäße ab einer bestimmten Größe nicht mehr zur Versorgung ausreichen. Es entsteht Hypoxie (Sauerstoffmangel). Die Hypoxie führt zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors HIF (Hypoxie-induzierter Faktor), der die Expression von Wachstumsfaktoren wie z. B. VEGF induziert (Pugh und Ratcliffe, 2003).

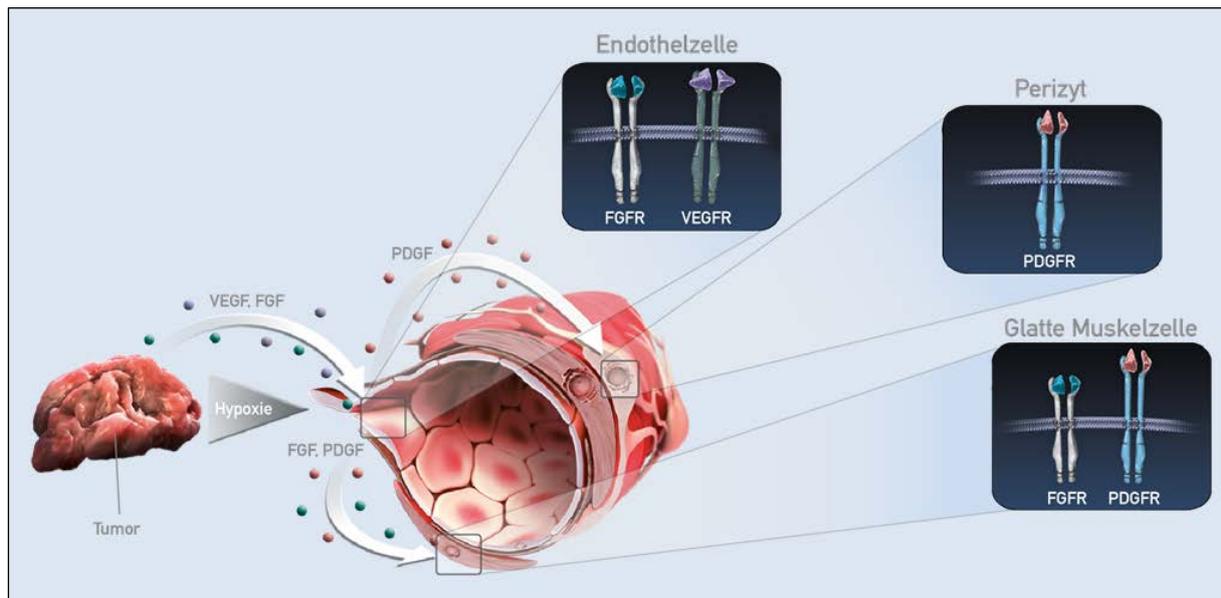


Abbildung 2-3: Tumorinduzierte Angiogenese

Quelle: modifiziert nach (Rolfo et al., 2013)

Die tumorinduzierten Blutgefäße unterscheiden sich strukturell und funktionell von normalen Blutgefäßen. Da die angiogenen Prozesse - anders als im physiologischen Zustand - nicht aufeinander abgestimmt sind, kommt es zur Ausbildung chaotischer, durchlässiger Gefäßstrukturen (Jain, 2005). In der Folge können vermehrt Tumorzellen über die unreifen Gefäße auswandern und Metastasen bilden. Durch die Neubildung von Blutgefäßen wird daher nicht nur das Wachstum des Tumors gefördert, sondern auch das Metastasierungspotenzial erhöht (Schirmacher, 1985; Moserle und Casanovas, 2013).

Es wird angenommen, dass die strukturellen Unterschiede letztendlich zu dem anormalen Mikromilieu des Tumors führen, das durch einen hohen interstitiellen Druck, Hypoxie und Übersäuerung charakterisiert ist (Jain, 2005). Jain et al. vertreten die Hypothese, dass Medikamente, die eine Normalisierung der Gefäße induzieren, die Wirksamkeit konventioneller Therapien steigern können (Jain, 2005). So konnten durch die Kombination einer Chemotherapie mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab (Avastin®), der gegen den Wachstumsfaktor VEGF gerichtet ist, verlängerte Überlebenszeiten erreicht werden (Hurwitz et al., 2004).

Zwar wird der Prozess der Angiogenese vorwiegend durch den Wachstumsfaktor VEGF reguliert (Carmeliet und Jain, 2011), aber komplementäre und redundante Signalwege erschweren eine effiziente Inhibition der Tumorangiogenese. So wurde beobachtet, dass bei der ausschließlichen Hemmung VEGFR-vermittelter Signale nach anfänglichem Ansprechen eine Überwindung der Blockade eintritt (Bottsford-Miller et al., 2012). Einen möglichen Escape-Mechanismus stellt die Induktion FGF-induzierter Signalwege dar (Casanovas et al., 2005).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nintedanib wurde mit dem Ziel entwickelt, eine dreifach zielgerichtete Blockade wichtiger RTK der Angiogenese zu ermöglichen und dadurch mehrere Signalwege der Tumorangio-genese zu inhibieren.

### Präklinische Daten

Die inhibitorische Aktivität von Nintedanib wurde *in vitro* und *in vivo* bestätigt (Hilberg et al., 2008). *In vitro*-Untersuchungen belegen, dass Nintedanib die Tyrosinkinase-Aktivität von VEGFR 1-3, PDGFR  $\alpha$  und  $\beta$  sowie FGFR 1-3 effektiv inhibiert (siehe Tabelle 2-A).

Tabelle 2-A: Inhibitorische Aktivität von Nintedanib *in vitro*

RTK-Klasse	RTK*	Nintedanib: mittlere inhibitorische Konzentration (IC <sub>50</sub> ) (nmol/L)
VEGFR	VEGFR 1	34 ±15
	VEGFR 2	21 ±13
	VEGFR 3	13 ±10
PDGFR	PDGFR $\alpha$	59 ±71
	PDGFR $\beta$	65 ±7
FGFR	FGFR 1	69 ±70
	FGFR 2	37 ±2
	FGFR 3	108 ±41

\* humane, rekombinante Proteinkinasedomäne

Quelle: modifiziert nach (Hilberg et al., 2008)

Weitere *in vitro*-Experimente auf zellulärer Ebene zeigten, dass Nintedanib die Proliferation von Endothelzellen, Perizyten und glatten Muskelzellen hemmt und die Aktivierung der durch die Wachstumsfaktoren induzierten Signalwege (MAPK und AKT) inhibiert. Zudem konnte die Induktion von programmiertem Zelltod (Apoptose) nachgewiesen werden (Hilberg et al., 2008). Des Weiteren wurde eine anhaltende Blockade der Autophosphorylierung des VEGFR 2 beobachtet (mindestens 32 h) (Hilberg et al., 2008), die auf ein langanhaltendes Inhibitionspotential von Nintedanib hindeutet.

*In vivo*-Experimente mit Nintedanib als Monosubstanz sowie in Kombination mit einem Chemotherapeutikum wurden in Modellen mit verschiedenen Tumorzelllinien durchgeführt (Hilberg et al., 2008; Kutluk Cenik et al., 2013). In verschiedenen Xenograft-Modellen konnte gezeigt werden, dass Nintedanib die Wachstumsrate (Hilberg et al., 2008; Kutluk Cenik et al., 2013), die Gefäßdichte (Hilberg et al., 2008; Kutluk Cenik et al., 2013) sowie die Metastasierung (Kutluk Cenik et al., 2013) des Tumors reduziert.

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel basiert auf den Daten der Phase-III-Studie LUME-Lung 1, auf der auch die Zulassung beruht.

Diese Phase-III-Studie war randomisiert, doppelblind, kontrolliert sowie multizentrisch. Patienten im Stadium IIIB/IV oder mit lokal rezidiviertem NSCLC nach einer Erstlinien-Chemotherapie wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 den Behandlungsarmen zugeteilt und erhielten entweder Nintedanib 200 mg oral zweimal täglich in Kombination mit Docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) oder Placebo+Docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (21 Tage-Behandlungszyklen). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das Gesamtüberleben (OS) war der wichtigste sekundäre Endpunkt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a; Reck et al., 2014b).

*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.*

Der bisher einzige auf dem deutschen Markt befindliche Angiogenese-Inhibitor mit Zulassung im Anwendungsgebiet NSCLC ist Bevacizumab. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen den VEGF-Liganden gerichtet ist und somit die VEGFR-vermittelten Signale inhibiert (Roche Registration Limited, 2014). Die Zulassung ist beschränkt auf die Behandlung von Erstlinien-Patienten mit inoperablem fortgeschrittenen, metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC (Roche Registration Limited, 2014). Daher steht NSCLC-Patienten in Deutschland bisher noch kein Angiogenese-Inhibitor zur Zweitlinien (Second-Line)-Therapie zur Verfügung.

Im Folgenden werden die derzeit in Deutschland bestehenden Therapieoptionen im Anwendungsgebiet von Nintedanib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie dargestellt. Dies erfolgt hauptsächlich anhand der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (Goeckenjan et al., 2010).

**Therapieoptionen**

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach palliativer Erstlinien-Chemotherapie empfiehlt die S3-Leitlinie die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten von Toxizitäten (Empfehlungsgrad A). Es werden darin folgende – unabhängig vom Mutationsstatus zugelassene – Therapien empfohlen: Docetaxel, Pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>; Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Tarceva<sup>®</sup>) (Goeckenjan et al., 2010). Die S3-Leitlinie führt als weitere Therapieoption den gegen EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) gerichteten TKI Gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) bei aktivierenden Mutationen des EGFR für Patienten in der Zweitlinien-Therapie an, insbesondere bei der Deletion im Exon 19 (Del 19) und der Punktmutation im Exon 21 L858R (Substitution von Leucin [L] gegen Arginin [R] an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins [Tyrosinkinase-Domäne]) (Empfehlungsgrad B) (Goeckenjan et al., 2010).

Afatinib (Giotrif<sup>®</sup>), ein irreversibler Blocker der ErbB (V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Familie gehört ebenfalls zu der ATC-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren und ist auch für die Behandlung von TKI-naiven Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Zweitlinien-Therapie indiziert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b). Afatinib ist seit September 2013 in Europa zugelassen und ist bereits in die Therapieempfehlungen aktualisierter Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Ettinger et al., 2015) sowie der European Society of Medical Oncology (ESMO) (Reck et al., 2014c) eingegangen.

Die aktuellen Leitlinien der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.), des NCCN sowie der ESMO empfehlen bei vorliegendem Nachweis von ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)-Mutationen den gegen ALK und MET (MNNG HOS Transforming Gene) gerichteten TKI Crizotinib (Xalkori<sup>®</sup>) (Griesinger et al., 2012; Reck et al., 2014c; Ettinger et al., 2015).

### Zugelassene Wirkstoffe

In Tabelle 2-B sind die im Anwendungsgebiet von Nintedanib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie eingesetzten Wirkstoffe gemäß Fachinformation aufgeführt.

Tabelle 2-B: Laut S3-Leitlinie empfohlene Medikamente sowie zugelassene Proteinkinase-Inhibitoren im Anwendungsgebiet von Nintedanib

Pharmakotherapeutische Gruppe		Wirkstoff ATC-Code	Anwendungsgebiet
Anti-metaboliten	Folsäureanaloga	Pemetrexed L01BA04	Alimta <sup>®</sup> in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinien-Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (Eli Lilly Nederland B.V., 2012).
Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	Taxane	Docetaxel L01CD02	Taxotere <sup>®</sup> ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt (Aventis Pharma S.A., 2014).

Pharmakotherapeutische Gruppe		Wirkstoff ATC-Code	Anwendungsgebiet
Andere Antineoplastische Mittel	Proteinkinase-Inhibitoren	Afatinib L01XE13	Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b).
		Crizotinib L01XE16	Xalkori® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Pfizer Limited, 2014).
		Erlotinib L01XE03	Tarceva® ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat (Roche Registration Limited, 2013) <sup>1</sup> .
		Gefitinib L01XE02	Iressa® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase (AstraZeneca AB, 2014).

### Wirkmechanismen

Nachfolgend werden die Wirkmechanismen der Substanzen, die zur Behandlung von Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets von Nintedanib zur Verfügung stehen, dargestellt und die Unterschiede zur Wirkungsweise von Nintedanib erklärt.

### Zytostatika

Die Wirkmechanismen der zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet verwendeten Zytostatika sind in Tabelle 2-C dargestellt. Zytostatika hemmen das Zellwachstum lediglich unspezifisch. Nintedanib unterscheidet sich im Wirkmechanismus von diesen Substanzen durch seine spezifische Hemmung der drei an der Angiogenese beteiligten RTK VEGFR, PDGFR sowie FGFR und stellt damit im Unterschied zu den Zytostatika einen zielgerichteten Therapieansatz dar.

<sup>1</sup> Erlotinib hat in der Zweitlinie keine Indikationseinschränkung für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation (Roche Registration Limited, 2013) und kann gemäß Zulassung daher auch bei Patienten mit EGFR-Wildtyp eingesetzt werden.

Tabelle 2-C: Wirkmechanismen der zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet verwendeten Zytostatika (von der S3-Leitlinie empfohlene Zytostatika)

Wirkstoff	Wirkmechanismus
Docetaxel	Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente. <i>In vitro</i> -Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist (Aventis Pharma S.A., 2014).
Pemetrexed	Pemetrexed ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. <i>In vitro</i> -Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase und Glycinamide-Ribonucleotide-Formyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der <i>de-novo</i> -Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden sind. Pemetrexed wird sowohl von dem reduzierten Folat-Carrier als auch membranständigen folatbindenden Proteintransportsystemen in die Zellen transportiert. Sobald es sich in der Zelle befindet, wird Pemetrexed schnell und wirksam durch das Enzym Folylpolyglutamatsynthase in Polyglutamatformen überführt. Die Polyglutamatformen werden in den Zellen zurückgehalten und sind noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der in Tumorzellen stattfindet und, in geringerem Maße, in normalen Zellen. Metaboliten der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt (Eli Lilly Nederland B.V., 2012).

### Zielgerichtete Therapieansätze

#### EGFR-TKI

Fehlregulationen der Mitglieder der ErbB-Rezeptorfamilie spielen in der Onkogenese des NSCLC eine wichtige Rolle (Heukamp et al., 2011). Ein mutierter EGFR z. B. führt zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung der weiterführenden Signalwege (Heukamp et al., 2011) und gibt daher ein permanentes Wachstumssignal in die Zelle ab (Shih et al., 2011). Bei etwa 10% der Lungenkarzinome in der westlichen Welt und 30%-50% der Tumoren im asiatischen Raum sind aktivierende Mutationen (v. a. Exon 19-Deletionen und L858R-Punktmutationen) des EGFR nachweisbar (Paez et al., 2004; Köhler und Schuler, 2011). Inzwischen hat sich die medikamentöse Inhibition des EGFR als erfolgversprechendes Therapiekonzept etabliert.

Gefitinib und Erlotinib sind selektive, niedermolekulare Inhibitoren des EGFR. Gefitinib ist, unabhängig von der Therapielinie, für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen (AstraZeneca AB, 2014). Erlotinib hat in der Zweitlinie keine Indikationseinschränkung für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation (Roche Registration Limited, 2013) und kann gemäß Zulassung daher auch bei Patienten mit EGFR-Wildtyp eingesetzt werden. Gefitinib und Erlotinib binden reversibel an die ATP-Bindestelle innerhalb der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR. Dabei konkurrieren sie mit ATP und inhibieren so die Autophosphorylierung des EGFR und nachgeschaltete intrazelluläre

Signalwege (Heukamp et al., 2011). Gegenüber den ErbB-Familienmitgliedern ErbB2 und ErbB4 zeigten die beiden TKI kaum inhibitorische Wirkung (Li et al., 2008; Solca et al., 2012).

#### *ErbB-Familienblocker*

Afatinib ist ein starker und selektiver irreversibler Blocker der ErbB-Familie und wurde im September 2013 in Europa für die Behandlung von EGFR-TKI-naiven Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b). Im Gegensatz zu Erlotinib und Gefitinib bindet Afatinib kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie (EGFR [ErbB1], ErbB2, ErbB3 und ErbB4) gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert somit irreversibel die Signalgebung über diese Rezeptoren (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b).

#### *ALK und MET-TKI*

Crizotinib wurde im Oktober 2012 in Europa für die Therapie von vorbehandelten ALK-positiven NSCLC-Patienten zugelassen und ist ein niedermolekularer Inhibitor der Tyrosinkinase ALK und MET sowie ihrer onkogenen Varianten (Pfizer Limited, 2014). Das Fusionsonkogen EML4 (Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4)-ALK ist eine beim NSCLC auftretende Genfusion. Sie betrifft etwa 3%-7% der Patienten. Das gleichzeitige Vorkommen von EML4-ALK-Translokationen und EGFR-Mutationen ist weitgehend ausgeschlossen (Pao und Girard, 2011). Die intrazellulären Signalwege, mit deren Hilfe das EML4-ALK-Fusionsprotein das Wachstum von Tumoren induziert, sind noch nicht vollständig aufgeklärt (Bang, 2011). Bekannt ist, dass Crizotinib an die ATP-Bindungsstelle der ALK bindet. Die Anheftung von ATP wird somit inhibiert und die Autophosphorylierung, die zur Aktivierung der Kinase notwendig ist, blockiert (Bang, 2011).

#### *Anti-Angiogenese*

Nintedanib gehört wie die zuvor beschriebenen zielgerichteten Therapieansätze zur ATC-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren. Nintedanib ist ein anti-angiogener Wirkstoff und unterscheidet sich dadurch im Wirkmechanismus von den zuvor beschriebenen Therapieoptionen, indem er die Neubildung von Blutgefäßen im Tumor hemmt. Dies wird durch eine spezifische Blockade der für die Tumoriangiogenese entscheidenden RTK-Klassen VEGFR, PDGFR und FGFR erreicht (Hilberg et al., 2008; Reck et al., 2014a). Diese dreifach zielgerichtete Blockade von VEGFR, PDGFR und FGFR ermöglicht eine Hemmung der Tumor-Angiogenese über verschiedene, alternative Signalwege. Bis zur Zulassung von Nintedanib war in Deutschland noch kein Angiogenese-Inhibitor für die Zweitlinien-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zugelassen.

## 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 <sup>a</sup>
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> ) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	nein	21.11.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Nintedanib entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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.

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 die Beschreibung der Therapieoptionen wurde hauptsächlich die aktuelle S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms herangezogen. Zusätzlich wurden für die Beschreibung von Crizotinib die aktuellen Leitlinien des NCCN, der DGHO sowie der ESMO verwendet. Die Angaben zum Wirkmechanismus der einzelnen Medikamente wurden den jeweiligen aktuellen Fachinformationen sowie Sekundärliteratur entnommen.

### 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] Armulik, A., Abramsson, A. & Betsholtz, C. 2005. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res*, 97(6), 512-23.
- [2] AstraZeneca AB. 2014. Fachinformation Iressa<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].
- [3] Aventis Pharma S.A. 2014. Fachinformation Taxotere<sup>®</sup> 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand: April 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 18.12.2014].

- [4] Bang, Y. J. 2011. The potential for crizotinib in non-small cell lung cancer: a perspective review. *Ther Adv Med Oncol*, 3(6), 279-91.
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Clinical Trial Report (Final OS Analysis): Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy (LUME-Lung 1). Document Number: U13-1504-01. (Data on file) 26.08.2013.
- [6] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Fachinformation Giotrif® 40 mg Filmtabletten (Afatinib). September 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].
- [7] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014. Fachinformation Vargatef® 100 mg/150 mg Weichkapseln (Nintedanib). Stand: November 2014.
- [8] Bottsford-Miller, J. N., Coleman, R. L. & Sood, A. K. 2012. Resistance and escape from antiangiogenesis therapy: clinical implications and future strategies. *J Clin Oncol*, 30(32), 4026-34.
- [9] Carmeliet, P. 2003. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*, 9(6), 653-60.
- [10] Carmeliet, P. & Jain, R. K. 2011. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 473(7347), 298-307.
- [11] Casanovas, O., Hicklin, D. J., Bergers, G., et al. 2005. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell*, 8(4), 299-309.
- [12] Cook, K. M. & Figg, W. D. 2010. Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects. *CA Cancer J Clin*, 60(4), 222-43.
- [13] Eli Lilly Nederland B.V. 2012. Fachinformation Alimta® 100/500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].
- [14] Ettinger, D. S., Wood, D. E., Akerley, W., et al. 2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2015. Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 31.10.2014].
- [15] Folkman, J. 1995. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med*, 333(26), 1757-63.
- [16] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164.
- [17] Griesinger, F., Eberhard, W., Früh, M., et al. 2012. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: Oktober 2012. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [18] Heukamp, L. C., Wolf, J. & Büttner, R. 2011. Pathophysiologie und Molekulardiagnostik beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologe*, 17, 670-678.
- [19] Hilberg, F., Roth, G. J., Krssak, M., et al. 2008. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res*, 68(12), 4774-82.
- [20] Hubbard, S. R. & Till, J. H. 2000. Protein tyrosine kinase structure and function. *Annu Rev Biochem*, 69, 373-98.

- [21] Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., et al. 2004. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350(23), 2335-42.
- [22] Jain, R. K. 2005. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*, 307(5706), 58-62.
- [23] Köhler, J. & Schuler, M. 2011. Personalisierte medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Onkologe*, 17(8), 702-708.
- [24] Kutluk Cenik, B., Ostapoff, K. T., Gerber, D. E., et al. 2013. BIBF 1120 (nintedanib), a triple angiokinase inhibitor, induces hypoxia but not EMT and blocks progression of preclinical models of lung and pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther*, 12(6), 992-1001.
- [25] Li, D., Ambrogio, L., Shimamura, T., et al. 2008. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*, 27(34), 4702-11.
- [26] Madhusudan, S. & Ganesan, T. S. 2004. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Clin Biochem*, 37(7), 618-35.
- [27] Moserle, L. & Casanovas, O. 2013. Anti-angiogenesis and metastasis: a tumour and stromal cell alliance. *J Intern Med*, 273(2), 128-37.
- [28] Paez, J. G., Janne, P. A., Lee, J. C., et al. 2004. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304(5676), 1497-500.
- [29] Pao, W. & Girard, N. 2011. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 12, 175-80.
- [30] Pfizer Limited. 2014. Fachinformation Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln (Crizotinib). Stand: August 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].
- [31] Plank, M. J. & Sleeman, B. D. 2003. Tumour-induced angiogenesis: a review. *J Theor Med*, 5(3-4), 137-153.
- [32] Presta, M., Dell'Era, P., Mitola, S., et al. 2005. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 16(2), 159-78.
- [33] Pugh, C. W. & Ratcliffe, P. J. 2003. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med*, 9(6), 677-84.
- [34] Reck, M., Heigener, D. & Reinmuth, N. 2014a. Nintedanib for the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 7(5), 579-90.
- [35] Reck, M., Kaiser, R., Mellempgaard, A., et al. 2014b. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 15(2), 143-55.
- [36] Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., et al. 2014c. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 Suppl 3, iii27-iii39.
- [37] Roche Registration Limited. 2013. Fachinformation Tarceva® 25/100/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Dezember 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].
- [38] Roche Registration Limited. 2014. Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bevacizumab). Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].

- [39] Rolfo, C., Raez, L. E., Bronte, G., et al. 2013. BIBF 1120/ nintedanib : a new triple angiokinase inhibitor-directed therapy in patients with non-small cell lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 22(8), 1081-8.
- [40] Schirmacher, V. 1985. Cancer metastasis: experimental approaches, theoretical concepts, and impacts for treatment strategies. *Adv Cancer Res*, 43, 1-73.
- [41] Shih, A. J., Telesco, S. E. & Radhakrishnan, R. 2011. Analysis of Somatic Mutations in Cancer: Molecular Mechanisms of Activation in the ErbB Family of Receptor Tyrosine Kinases. *Cancers (Basel)*, 3(1), 1195-1231.
- [42] Solca, F., Dahl, G., Zoephel, A., et al. 2012. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*, 343(2), 342-50.
- [43] Sutherland, R. M. 1986. Importance of critical metabolites and cellular interactions in the biology of microregions of tumors. *Cancer*, 58(8), 1668-80.
- [44] Turner, N. & Grose, R. 2010. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*, 10(2), 116-29.
- [45] Werner, S. & Grose, R. 2003. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*, 83(3), 835-70.