

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Osimertinib (TAGRISSO®)*

AstraZeneca GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 06.01.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Aktivierung der RTK und Darstellung häufiger Mutationen innerhalb der EGFR-TKD .....	9
Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Osimertinib und Strukturmodell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne .....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Å	Ångström (= $10^{-10}$ Meter)
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
Ala	Alanin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AZD9291	Osimertinib
bzw.	beziehungsweise
C797	Aminosäure Cystein an Position 797
C-Terminus	Carboxy-Terminus
Cys	Cystein
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ErbB	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homologue-Rezeptoren 1-4
et al.	et alii/aliae/alia (und andere)
EU	Europäische Union
Ex19del	Exon-19-Deletion
G719	Aminosäure Glycin an Position 719
Glu	Glutaminsäure
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H	Hydrogen (Wasserstoff)
HER1-4	Human Epidermal Growth Factor Receptors 1-4 (humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptoren 1-4)
inkl.	inklusive
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
Leu	Leucin
Lys	Lysin
M790	Aminosäure Methionin an Position 790

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mg	Milligramm
N	Nitrogen (Stickstoff)
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
O	Oxygen (Sauerstoff)
Phe	Phenylalanin
PI3-Kinase	Phosphoinositol-3-Kinase
Pro	Prolin
PZN	Pharmazentralnummer
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannte
T790M	Aminosäuresubstitution an Position 790 im Exon 20 des EGFR, von einem Threonin zu einem Methionin
Thr	Threonin
TKD	Tyrosinkinasedomäne
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
Val	Valin
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ΔLRE	Deletion des Aminosäuretriplets Leucin, Arginin, Glutaminsäure

## 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.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans\*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

Des Weiteren erfolgt nachfolgend die Nutzung der Bezeichnungen „Chemoradiotherapie (CRT)“ anstelle von „Radiochemotherapie“, „platinhaltig“ anstelle von „platinbasiert“ sowie „Chemoradiotherapie“ anstelle von „definitiver Chemoradiotherapie“, da diese jeweils gleichbedeutend sind.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Osimertinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>TAGRISO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01EB04</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12743321	EU/1/16/1086/001	40 mg	30 Filmtabletten
12743338	EU/1/16/1086/002	80 mg	30 Filmtabletten
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Osimertinib (TAGRISSO®) ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (1).

#### Physiologische Funktion des EGFR

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

In Abwesenheit spezifischer Rezeptorliganden liegt der EGFR als inaktives Monomer in der Zellmembran vor. Die Bindung geeigneter Liganden an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors führt in Abhängigkeit von der Rezeptoraffinität zu einer Stabilisierung eines homo- oder heterodimeren Zustands, bei dem entweder zwei EGFR-Monomere oder verschiedene HER-Subtypen einen Komplex bilden (Abbildung 2-1 A) (4-7).



Durch die Dimerisierung entsteht ein aktivierter Rezeptorkomplex, dessen zwei intrazelluläre Kinasedomänen Adenosintriphosphat (ATP)-abhängig eine gegenseitige Transphosphorylierung an definierten Tyrosinresten katalysieren. Die phosphorylierten Tyrosinreste stimulieren zelluläre Signaltransduktionswege. Insbesondere der Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAP-Kinase)-Signaltransduktionsweg und der Phosphoinositol-3-Kinase (PI3-Kinase)-Signaltransduktionsweg spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung zellbiologischer Prozesse wie z.B. Proliferation, Apoptose und Migration (2, 8).

### **Aktivierende EGFR-Mutationen des NSCLC**

Die zellzyklusregulierende Aktivität des EGFR kann essenziell für das Wachstum und die Metastasierung von Tumoren im NSCLC sein. Aktivierende Mutationen im EGFR sind wichtige Treibermutationen, die das Ziel einer zielgerichteten Therapie darstellen (9) und gehören zu den häufigsten Treibermutationen im NSCLC (10, 11). Die häufigsten Treibermutationen, welche bei der Mehrzahl der Patient:innen detektiert werden, sind Exon-19-Deletionen (Ex19del) und Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) (Abbildung 2-1 B) (10, 12). Neben diesen beiden EGFR-Mutationen weist ein geringer Prozentsatz der Patient:innen andere, sog. seltene Mutationen an den Exonen 18-21 (Insertionen, Deletionen, Punktmutationen, Substitutionen, Duplikationen) auf (12-19).

Die Mutationen in der Nähe der ATP-Bindestelle der intrazellulären Tyrosinkinasedomäne (TKD) des EGFR führen zu dessen permanenter Aktivierung, unabhängig von der Ligandenbindung, sodass das Gleichgewicht zwischen kontrollierter Apoptose und Proliferation außer Kontrolle gerät (20-22). Auch bei einer Akkumulation von Mutationen kann es ausreichend sein, therapeutisch in lediglich einen Signaltransduktionsweg einzugreifen, um das Tumorstadium nachhaltig zu inhibieren (23). In diesen Fällen ist der Tumor alleinig von einer Onkogenmutation abhängig. Diese als „Oncogene Addiction“ bezeichnete Gegebenheit ist die Rationale für die Entwicklung und den Einsatz von EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) (9).

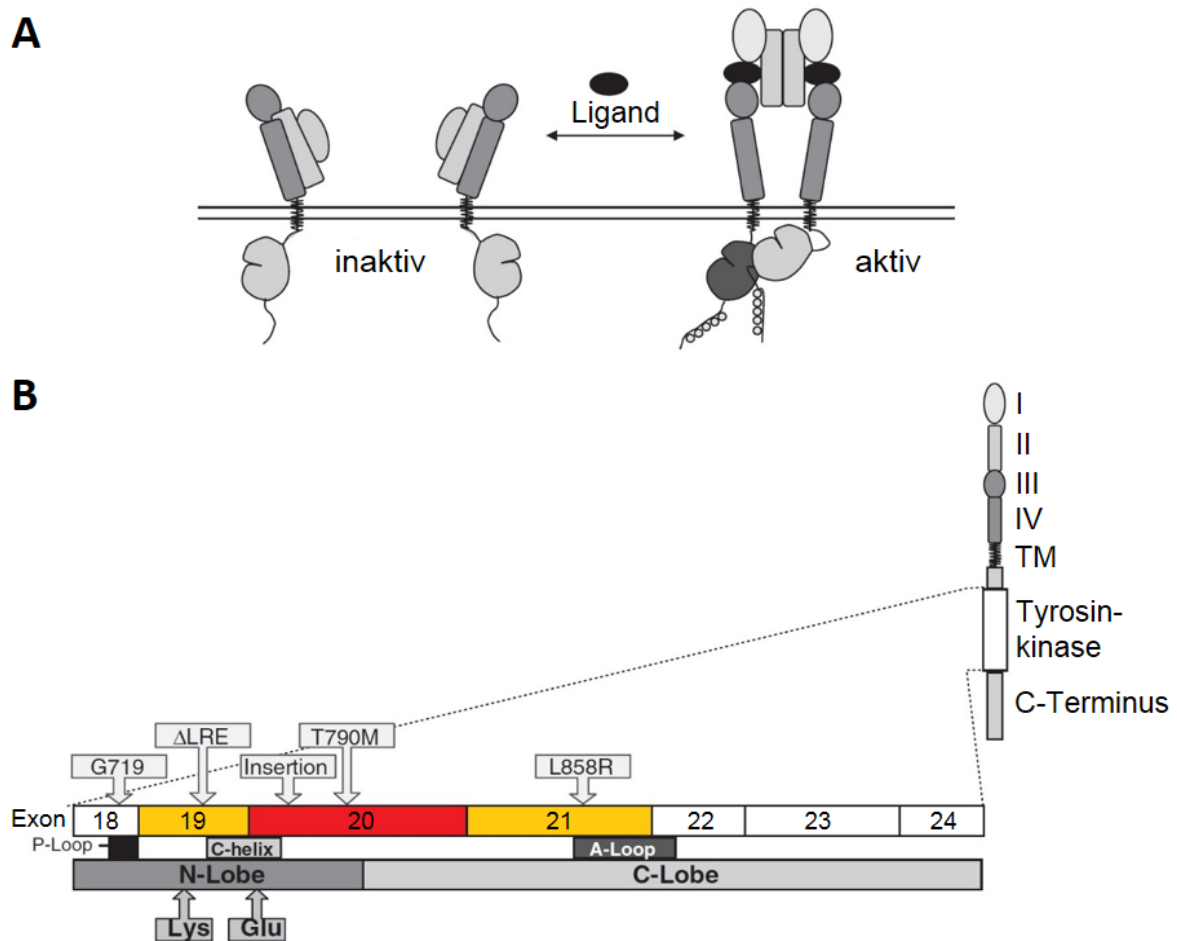


Abbildung 2-1: Aktivierung der RTK und Darstellung häufiger Mutationen innerhalb der EGFR-TKD

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

(B) Mutationen, die die Aktivität der TKD modulieren, liegen hauptsächlich in den Exonen 18 bis 21. Die häufigsten Mutationen sind in den Exonen 19 und 21 zu finden (gelb). Die T790M-Mutation ist in Exon 20 lokalisiert (rot).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach Gazdar et al. 2009 (10).

Bei der zielgerichteten Therapie erfolgt die Bindung der EGFR-TKI entweder reversibel als ATP-Kompetitoren wie bei TKI der ersten Generation (Gefitinib, Erlotinib) oder irreversibel an die ATP-Bindestelle der Tyrosinkinasedomäne im Fall von TKI der zweiten (Afatinib) und dritten Generation (Osimertinib) (9, 24, 25).

**Wirkmechanismus von Osimertinib**

Osimertinib ist ein Mono-Anilino-Pyrimidin und inhibiert die TKD des EGFR. Es zeigt dabei eine hohe Bindungsaffinität gegenüber den häufigsten mutationspositiven EGFR-Varianten (Ex19del, L858R), auch bei Vorliegen einer T790M-Mutation am Exon 20, und unterdrückt somit effektiv und nachhaltig das Tumorwachstum (26-28). Auch gegenüber seltenen Mutationen zeigt Osimertinib vorteilhafte Effekte hinsichtlich der Vermeidung des Tumorwachstums (29, 30).

In Abbildung 2-2 sind die chemische Struktur von Osimertinib und ein Strukturmodell zur Wechselwirkung mit der EGFR-TKD dargestellt. Mit Hilfe der Acrylamid-Gruppe bindet Osimertinib kovalent an das Cystein 797 des EGFR. Die dadurch zustande kommende sterische Anordnung von Osimertinib innerhalb der ATP-Bindetasche bewirkt eine irreversible Inhibition der TKD mutationspositiver EGFR-Varianten (26). Einige Mutationen, wie die T790M-Mutation, weisen im Gegensatz zu den L858R- und Ex19del-Mutationen eine erhöhte ATP-Affinität ähnlich dem Wildtyp-EGFR auf, wodurch der Mechanismus der TKI der ersten Generation aufgehoben wird (31, 32). TKI der zweiten und dritten Generation binden kovalent an die TKD. Jedoch konnten sich TKI der zweiten Generation aufgrund dosislimitierender Toxizitäten infolge der Hemmung von Wildtyp-EGFR im klinischen Alltag nicht durchsetzen. Hingegen weist Osimertinib, ein TKI der dritten Generation, eine 200-fach höhere Selektivität für T790M/L858R gegenüber Wildtyp-EGFR auf und zeigt eine klinisch effektive, inhibitorische Wirkung (33).

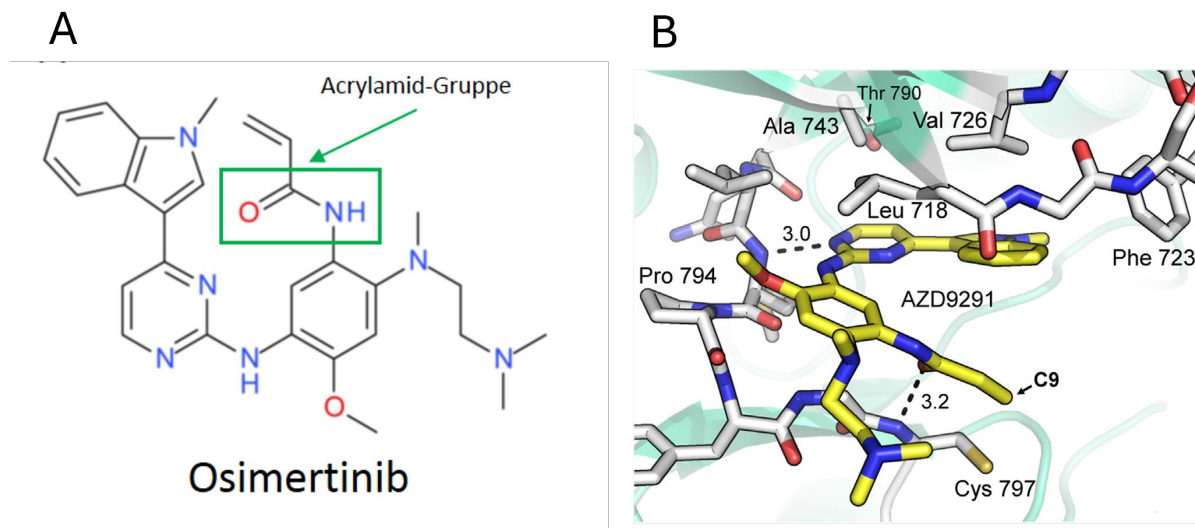


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Osimertinib und Strukturmodell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne

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

(B) Strukturmodell der Wechselwirkung von Osimertinib (AZD9291, gelb) mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne (weiß). Wasserstoffbrückenbindungen sind als gestrichelte Linien mit Abständen in Å eingezeichnet. Ebenfalls dargestellt ist die Seitenkette der bekannten kovalenten Bindungsstelle (Cys 797) sowie das reaktive Zentrum des Osimertinib-Moleküls (C9).

Ausgewählte Reste, die an van-der-Waals-Wechselwirkungen mit dem Liganden beteiligt sind, sind hervorgehoben - das Osimertinib-Molekül befindet sich eingeschlossen, inmitten der ATP-Bindungsstelle.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Modifiziert nach Cross et al. 2014 (26), Yosaatmadja et al. 2015 (33).

Da Osimertinib nur mit sehr geringer Affinität an die Wildtypform des EGFR bindet, kommt es, im Gegensatz zu den anderen EGFR-TKI, zu deutlich weniger und mildereren Nebenwirkungen (1, 26, 34-39). Darüber hinaus wird die Aktivität anderer, zum Teil strukturähnlicher RTK nicht oder nur in geringem Ausmaß beeinträchtigt. Insbesondere die Bindungsaffinität gegenüber dem Insulin-like Growth Factor Receptor 1 und dem Insulinrezeptor ist sehr niedrig (26).

Eine weitere Besonderheit von Osimertinib ist die sehr gute Zentralnervensystem (ZNS)-Gängigkeit (40, 41). Metastasen des ZNS haben einen starken Einfluss auf die Prognose der Patient:innen (42-44). Beim EGFR-mutierten NSCLC ist das Risiko für die Entwicklung von ZNS-Metastasen besonders hoch (42-44). Ausschlaggebend für einen Schutz vor ZNS-Metastasen bzw. für den Erfolg einer Therapie bei Vorliegen von ZNS-Metastasen ist, dass die eingesetzten Wirkstoffe die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Trifft dies nicht zu, kann es zur Bildung von bzw. einem weiteren Wachstum vorhandener ZNS-Metastasen kommen und somit zum Rezidiv bzw. einer weiteren Krankheitsprogression.

EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation können die Blut-Hirn-Schranke nur in eingeschränktem Maße passieren oder werden als Substrate von Transportern aktiv aus dem ZNS ausgeschleust (40, 45-48). Im Vergleich zu den anderen EGFR-TKI besitzt Osimertinib jedoch eine wesentlich bessere ZNS-Gängigkeit mit einer damit verbundenen Anreicherung im ZNS (40, 41). Daten aus klinischen Studien sowohl im frühen als auch im späten Stadium konnten bereits zeigen, dass Patient:innen mit ZNS-Metastasierung von einer Therapie mit Osimertinib profitieren. Unter der Therapie mit Osimertinib wird nicht nur die Progression von ZNS-Metastasen verhindert, sondern auch die Entstehung neuer ZNS-Metastasen deutlich hinausgezögert oder unterbunden (28, 49-55).

Auch im Rahmen einer Erhaltungstherapie zeigt sich in der Studie LAURA, dass durch eine Behandlung mit Osimertinib eine systemische Krankheitskontrolle erfolgen kann. Mit dem Datenschnitt vom 05.01.2024 ergaben sich auch Hinweise auf einen protektiven Effekt in Bezug auf ZNS-Metastasen. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes hatten 11,9% der Patient:innen im Osimertinib-Arm eine neue Läsion in Form von ZNS-Metastasen entwickelt, der Anteil der Patient:innen mit ZNS-Metastasen im Placebo-Arm betrug hingegen 35,6% (ZNS PFS, beurteilt durch einen Neuroradiologen (BICR)) (56).

## 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>
TAGRISSE <sup>®</sup> ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem, NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	nein	19.12.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 beruhen auf der Produktinformation des European Public Assessment Report (EPAR) von TAGRISSE<sup>®</sup> (Stand: Dezember 2024) (1).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
TAGRISSE® ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	28.06.2024
TAGRISSE® ist als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). <sup>a</sup>	21.05.2021
TAGRISSE® ist als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	07.06.2018
TAGRISSE® ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.	02.02.2016
a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der EPAR-Produktinformation von Osimertinib (TAGRISSO®) entnommen werden (1). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 beruhen auf der EPAR-Produktinformation von TAGRISSO® (Stand: Dezember 2024) (1).

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

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

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (Osimertinib). 0000.
2. Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. Signalling by receptor tyrosine kinases. Annual review of biochemistry. 1993;62:453-81.
3. van der Geer P, Hunter T, Lindberg RA. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. Annual review of cell biology. 1994;10:251-337.
4. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. Endocrine-related cancer. 2001;8(1):11-31.
5. Garrett TP, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, et al. Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor alpha. Cell. 2002;110(6):763-73.
6. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell. 2010;141(7):1117-34.
7. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, Fukai S, Yamanaka M, Kim JH, et al. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. Cell. 2002;110(6):775-87.
8. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. Nature. 2001;411(6835):355-65.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Torti D, Trusolino L. Oncogene addiction as a foundational rationale for targeted anti-cancer therapy: promises and perils. *EMBO molecular medicine*. 2011;3(11):623-36.
10. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009;28 Suppl 1:S24-31.
11. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, Barron D, Chakravarty D, Gao J, et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer discovery*. 2017;7(6):596-609.
12. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(3):169-81.
13. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *British journal of cancer*. 2013;109(7):1821-8.
14. Graham RP, Treece AL, Lindeman NI, Vasalos P, Shan M, Jennings LJ, et al. Worldwide Frequency of Commonly Detected EGFR Mutations. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(2):163-7.
15. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(25):2380-8.
16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(10):947-57.
17. Passaro A, Mok T, Peters S, Popat S, Ahn MJ, de Marinis F. Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non Exon 20 Insertions, EGFR Mutations. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2021;16(5):764-73.
18. Wang J, Li X, Xue X, Ou Q, Wu X, Liang Y, et al. Clinical outcomes of EGFR kinase domain duplication to targeted therapies in NSCLC. *Int J Cancer*. 2019;144(11):2677-82.
19. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1288-96.
20. Pennock S, Wang Z. Stimulation of cell proliferation by endosomal epidermal growth factor receptor as revealed through two distinct phases of signaling. *Mol Cell Biol*. 2003;23(16):5803-15.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Red Brewer M, Yun CH, Lai D, Lemmon MA, Eck MJ, Pao W. Mechanism for activation of mutated epidermal growth factor receptors in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(38):E3595-604.
22. Shan Y, Eastwood MP, Zhang X, Kim ET, Arkhipov A, Dror RO, et al. Oncogenic mutations counteract intrinsic disorder in the EGFR kinase and promote receptor dimerization. *Cell*. 2012;149(4):860-70.
23. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes - the Achilles heel of cancer. *Science*. 2002;297(5578):63-4.
24. Kosaka T, Yamaki E, Mogi A, Kuwano H. Mechanisms of resistance to EGFR TKIs and development of a new generation of drugs in non-small-cell lung cancer. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2011;2011:165214.
25. Lampaki S, Lazaridis G, Zarogoulidis K, Kioumis I, Papaiwannou A, Tsirgogianni K, et al. Defining the role of tyrosine kinase inhibitors in early stage non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer*. 2015;6(6):568-74.
26. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014;4(9):1046-61.
27. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689-99.
28. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-40.
29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report TAGRISSO®. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0019. 2018.
30. Ji J, Aredo JV, Piper-Vallillo A, Huppert L, Rotow JK, Husain H, et al. Osimertinib in NSCLC With Atypical EGFR-Activating Mutations: A Retrospective Multicenter Study. *JTO Clinical and Research Reports*. 2023;4(3).
31. Carey KD, Garton AJ, Romero MS, Kahler J, Thomson S, Ross S, et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res*. 2006;66(16):8163-71.
32. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020;61:167-79.
33. Yosaatmadja Y, Silva S, Dickson JM, Patterson AV, Smaill JB, Flanagan JU, et al. Binding mode of the breakthrough inhibitor AZD9291 to epidermal growth factor receptor revealed. *Journal of Structural Biology*. 2015;192(3):539-44.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. European Medicines Agency (EMA). Iressa: EPAR-Product Information: EMEA/H/C/001016. 2023.
35. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® Filmtabletten (Afatinib) [Stand: Juni 2023]. 2023.
36. Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, Links M, Bray V, Gralla RJ, et al. Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2017;12(4):633-43.
37. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, Ballard P, Bethel PA, Box MR, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *Journal of medicinal chemistry*. 2014;57(20):8249-67.
38. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib) [Stand: März 2023]. 2023.
39. Ward RA, Anderton MJ, Ashton S, Bethel PA, Box M, Butterworth S, et al. Structure- and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Journal of medicinal chemistry*. 2013;56(17):7025-48.
40. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(20):5130-40.
41. Vishwanathan K, Varrone A, Varnas K, Jucaite A, Cselenyi Z, Johnstrom P, et al. Abstract CT013: Osimertinib displays high brain exposure in healthy subjects with intact blood-brain barrier: a microdose positron emission tomography (PET) study with 11C-labelled osimertinib. *AACR Annual Meeting 2018*. 2018.
42. Han G, Bi J, Tan W, Wei X, Wang X, Ying X, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? *Oncotarget*. 2016;7(35):56998-7010.
43. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):108-11.
44. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, Kern I, Sadikov A, Cufer T. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol*. 2014;48(2):173-83.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

45. Agarwal S, Sane R, Gallardo JL, Ohlfest JR, Elmquist WF. Distribution of gefitinib to the brain is limited by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated active efflux. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2010;334(1):147-55.
46. de Vries NA, Buckle T, Zhao J, Beijnen JH, Schellens JH, van Tellingen O. Restricted brain penetration of the tyrosine kinase inhibitor erlotinib due to the drug transporters P-gp and BCRP. *Investigational new drugs*. 2012;30(2):443-9.
47. European Medicines Agency (EMA). Giotrif: EPAR - Produkt Information. EMEA/H/C/002280. 2023.
48. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;54:122-31.
49. Goss G, Tsai C-M, Shepherd F, Ahn M-J, Bazhenova L, Crinò L, et al. MA16.11 CNS Response to Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced NSCLC: Pooled Data from Two Phase II Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(1):S440-S1.
50. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
51. Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo Dols MA, Cho EK, et al. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLAURA study. *Annals of oncology Conference: 3rd european society for medical oncology asia congress, ESMO*. 2017;28(Supplement 10):x189.
52. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(26):2702-9.
53. Yang JCH, Kim SW, Kim DW, Lee JS, Cho BC, Ahn JS, et al. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(6):538-47.
54. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(10):1830-40.

55. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;JCO2018783118.
56. Astra Zeneca AB. Clinical Study Report AstraZeneca Osimertinib (AZD9291)-D5160C00048. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, International Study of Osimertinib as Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Whose Disease Has Not Progressed Following Definitive Platinum-Based Chemoradiation Therapy (LAURA). 2024.