

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (Giotrif[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
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	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

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: 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

	Seite
Tabelle 2-A: Häufigkeiten molekularer Veränderungen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge	11
Tabelle 2-B: Inhibitorische Aktivität der TKI gegenüber den ErbB-Rezeptoren <i>in vitro</i>	12
Tabelle 2-C: Inhibition des Zellwachstums <i>in vitro</i> (NSCLC-Zelllinien)	12
Tabelle 2-D: Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet - Leitlinienempfehlungen	14
Tabelle 2-E: Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet – zugelassene Arzneimittel / Wirkstoffe	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Struktur von Afatinib	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT1	V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog 1
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-Triphosphat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
BSC	Best Supportive Care
Cys	Cystein
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
H1975	Humane Lungen-Adenokarzinom-Zelllinie
HCC827	Humane Lungen-Adenokarzinom-Zelllinie
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
KRAS	V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
L858R	Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21
MAP-Kinasen	Mitogen-Activated Protein Kinasen
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
NCI-H358	Humane broncheoalveolare NSCLC-Zelllinie
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1/2	Programmed Death-Ligand 1/2
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGFR-2	Vascular Endothelial Growth Factor Rezeptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2)

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:	Afatinib
Handelsname:	Giotrif[®]
ATC-Code:	L01XE13

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
2482440	EU/1/13/879/003	20 mg	28 Filmtabletten
2482546	EU/1/13/879/006	30 mg	28 Filmtabletten
2484367	EU/1/13/879/009	40 mg	28 Filmtabletten
2484812	EU/1/13/879/012	50 mg	28 Filmtabletten

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

Fehlregulationen der Mitglieder der ErbB (V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Rezeptorfamilie spielen in der Onkogenese des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer [NSCLC]) eine wichtige Rolle. Zu den häufigsten molekularen Veränderungen der ErbB-Rezeptorfamilie beim Plattenepithelkarzinom der Lunge gehören eine Überexpression des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor; epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ErbB1; HER [Human Epidermal Growth Factor Receptor; humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor]1) oder ErbB3 sowie eine hohe EGFR-Genkopieanzahl (Amplifikation/Polysomie).

Afatinib (Giotrif[®]) gehört zur Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und blockiert, im Gegensatz zu dem EGFR-TKI Erlotinib, irreversibel alle aktiven Mitglieder der ErbB-Rezeptorfamilie (EGFR, ErbB2 und ErbB4) und die Signaltransduktion über diese Rezeptoren.

In seinem Wirkmechanismus unterscheidet sich Afatinib daher von allen anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen, einschließlich Erlotinib.

Afatinib (Giotrif[®]) ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016).

Irreversible Blockade der ErbB-Rezeptorfamilie durch Afatinib

Die ErbB-Familie besteht aus vier Rezeptor-Tyrosinkinasen: EGFR, ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) und ErbB4 (HER4) (Heuckmann et al., 2012). Diese sind in der Zellmembran lokalisiert und bestehen jeweils aus einer extrazellulären ligandenbindenden Domäne, einem

transmembranen Bereich und einer zytoplasmatischen Tyrosinkinase-Domäne (Reid et al., 2007). Mindestens zehn unterschiedliche Liganden regulieren die Aktivierung der ErbB-Rezeptoren (Solca et al., 2012). In einer gesunden Zelle kommt es nach der Bindung eines Liganden an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors zur Bildung von Dimeren mit dem gleichen (Homodimer) oder mit einem anderen ErbB-Familienmitglied (Heterodimer). Durch die Dimerisierung wird die intrinsische Tyrosinkinase aktiviert, ATP (Adenosin-Triphosphat) an die ATP-Bindetasche innerhalb der Kinasedomäne gebunden und spezifische Tyrosinreste auf der zytoplasmatischen Seite phosphoryliert. Proteine lagern sich an diese phosphorylierten Aminosäurereste an. Dies führt zur Induktion intrazellulärer Signalkaskaden, die Wachstum, Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen regulieren (Reid et al., 2007; Heukamp et al., 2011).

Der EGFR-Signalweg reguliert zwei Hauptsignalkaskaden. Auf der einen Seite werden über KRAS (V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) bzw. BRAF (V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1) MAP-Kinasen (Mitogen-Activated Protein Kinasen) induziert. Auf der anderen Seite führt eine membranständige Lokalisation der Lipidkinase PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha) als Gegenspieler zu PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) zur Phosphorylierung von AKT1 (V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog 1) (Reid et al., 2007; Heukamp et al., 2011).

Eine Besonderheit bei der Signaltransduktion über ErbB-Rezeptoren bilden ErbB2 und ErbB3: Wenngleich für ErbB2 bisher noch kein Ligand beschrieben wurde, dient dieser Rezeptor als bevorzugter Dimerisierungspartner für die anderen Mitglieder der ErbB-Rezeptoren (Graus-Porta et al., 1997). Die extrazelluläre Domäne des Rezeptors befindet sich permanent in einer Konformation, die dem aktiven Zustand ähnlich ist (Garrett et al., 2003). ErbB3 dagegen besitzt zwar keine eigene Kinaseaktivität (Sierke et al., 1997), bildet aber zusammen mit ErbB2 das am stärksten wirksame Onkogen, eine sogenannte „oncogenic unit“ (Hellyer et al., 2001).

Afatinib (N-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[[[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]-6-quinazoliny]-4-(dimethylamino)-2-butenamid]) ist ein potenter, selektiver und irreversibler Blocker der ErbB-Familie (Chen et al., 2013).

Es gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen TKI. Chemisch handelt es sich um ein Anilino-quinazolin (Abbildung 1). Afatinib besitzt eine reaktive Acrylamid-Gruppe, die mittels Michael-Addition eine kovalente Bindung an Cysteinreste (Cys) innerhalb der ATP-Bindungstasche der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR (Cys797), ErbB2 (Cys805) und ErbB4 (Cys803) eingeht (Solca et al., 2012) und damit deren Phosphorylierung als auch die Transphosphorylierung des ErbB3-Rezeptors verhindert. Hierdurch werden diese drei Mitglieder der ErbB-Familie direkt und zusätzlich ErbB3 indirekt blockiert (Li et al., 2008; Solca et al., 2012). In Folge wird die Weiterleitung der Wachstumssignale inhibiert und dadurch das Tumorwachstum gestoppt sowie die Apoptose induziert (Shih et al., 2011).

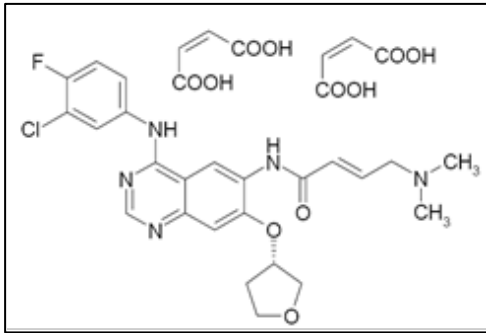


Abbildung 1: Chemische Struktur von Afatinib

Quelle: (European Medicines Agency, 2016)

Molekulare Veränderungen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge

Zu den häufigsten molekularen Veränderungen der ErbB-Rezeptorfamilie beim Plattenepithelkarzinom der Lunge gehören eine Überexpression des EGFR (Hirsch et al., 2003; Dacic et al., 2006; Lee et al., 2010; Gately et al., 2014) oder ErbB3 (Yi et al., 1997) sowie eine hohe EGFR-Genkopieanzahl (Amplifikation/Polysomie) (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Lee et al., 2012). Andere genetische Veränderungen des EGFR (Shigematsu et al., 2005; Ji et al., 2006; Sasaki et al., 2007; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012) und ErbB3 (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Jaiswal et al., 2013) sowie des ErbB2 (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012) und ErbB4 (Soung et al., 2006; Kan et al., 2010; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012) wurden ebenfalls beim NSCLC mit Plattenepithelhistologie beschrieben. Diese kommen jedoch weitaus seltener vor. Die Häufigkeiten bekannter molekularer Aberrationen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge sind in Tabelle 2-A dargestellt.

Tabelle 2-A: Häufigkeiten molekularer Veränderungen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge

ErbB Rezeptor	Häufigkeit (%)	Referenz
EGFR-Überexpression	57–82	(Hirsch et al., 2003; Gately et al., 2014)
EGFR-Amplifikation/Polysomie	7–26	(Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Lee et al., 2012)
EGFRvIII-Mutation	3–5	(Ji et al., 2006; Sasaki et al., 2007)
EGFR-Kinasedomäne-Mutation	1–3	(Shigematsu et al., 2005; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012)
ErbB2-Mutation/Amplifikation	4	(Cancer Genome Atlas Research Network, 2012)
ErbB3-Überexpression	28	(Yi et al., 1997)
ErbB3-Mutation	1–2	(Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Jaiswal et al., 2013)
ErbB4-Mutation	1–2	(Soung et al., 2006; Kan et al., 2010; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012)

Quelle: (Hall et al., 2015)

Eine prospektive Studie konnte zeigen, dass eine hohe EGFR-Genkopieanzahl (Amplifikation/Polysomie) einen prädiktiven Parameter für eine verbesserte Antwort auf einen reversiblen EGFR-TKI als Zweitlinientherapie beim Plattenepithelkarzinom der Lunge darstellt (Lee et al., 2012). Darüber hinaus konnten Studien nachweisen, dass eine EGFR Überexpression häufiger bei Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zu Adenokarzinomen der Lunge vorkommt (Dacic et al., 2006; Lee et al., 2010).

Präklinische Daten zu Afatinib im Vergleich zu Erlotinib

Mechanistisch gesehen bindet Erlotinib nur an den EGFR und bindet reversibel an die ATP-Bindungsstelle innerhalb der Tyrosinkinase-Domäne. Dabei konkurriert es mit ATP und inhibiert so die Autophosphorylierung des EGFR und nachgeschaltete intrazelluläre Signalwege (Heukamp et al., 2011). Es inhibiert sowohl die mutierte Form des EGFR sowie zu einem geringeren Maß Wildtyp-EGFR.

Im Gegensatz dazu bindet Afatinib kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie (EGFR [ErbB1], ErbB2, ErbB3 und ErbB4) gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert irreversibel die Signaltransduktion über diese Rezeptoren (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016). Gegenüber einer Reihe anderer Tyrosin- sowie Serin/Threonin-Kinasen war Afatinib kaum effektiv, was die Selektivität von Afatinib gegenüber den Mitgliedern der ErbB-Familie deutlich macht (Li et al., 2008; Solca et al., 2012).

In vitro zeigt Afatinib eine ausgeprägte hemmende Wirkung gegenüber dem Wildtyp und den mutierten Formen des EGFR sowie von ErbB2 und ErbB4 (Li et al., 2008; Solca et al., 2012); (Tabelle 2-B, Tabelle 2-C).

Tabelle 2-B: Inhibitorische Aktivität der TKI gegenüber den ErbB-Rezeptoren *in vitro*

ErbB-Rezeptor	Afatinib (irreversibler ErbB-Family Blocker)	Erlotinib (reversibler EGFR-TKI)
	IC50 (nM)#	IC50 (nM)#
EGFR Wildtyp	0,2–0,7	0,9–1,7
EGFR L858R	0,2–0,4	1,1–2,7
EGFR L858R/T790M	9–10	1520–3562
ErbB2	7–25	238–698
ErbB4	0,7–1,7	579–756

Niedrigere Werte weisen auf eine höhere Inhibition der ErbB-Rezeptoren durch TKI hin. (Kinaseassays; zellfrei)
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ErbB: V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog; IC50: mittlere inhibitorische Konzentration; nM: nanomolar; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Quelle: (Solca et al., 2012; Hirsh, 2015)

Tabelle 2-C: Inhibition des Zellwachstums *in vitro* (NSCLC-Zelllinien)

ErbB-Rezeptor (Zelllinie)	Afatinib (irreversibler ErbB-Family Blocker)	Erlotinib (reversibler EGFR-TKI)
	IC50 (nM)#	IC50 (nM)#
EGFR Wildtyp (NCI-H358)	31	449–1302
EGFR L858R/T790M (H1975)	53	2253– >5000
EGFR Del19 (HCC827)	1,8	3,2–4,0

Niedrigere Werte weisen auf eine höhere Inhibition durch TKI hin. (Wachstumsinhibition; Zellproliferationsassays); NCI-H358 = humane broncheoalveolare NSCLC-Zelllinie; H1975 = humane Lungen-Adenokarzinom-Zelllinie; HCC827 = humane Lungen-Adenokarzinom-Zelllinie
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ErbB: V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog; IC50: mittlere inhibitorische Konzentration; nM: nanomolar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Quelle: (Peters et al., 2014a)

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Afatinib in dem vorliegenden neuen Anwendungsgebiet basiert auf den Daten der Phase-III-Studie LUX-Lung 8, auf der auch die Zulassungserweiterung beruht.

Diese Phase-III-Studie war randomisiert, offen, kontrolliert sowie multizentrisch. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Patienten wurden 1:1 in die Behandlungsarme randomisiert und erhielten entweder Afatinib 40 mg oral einmal täglich oder Erlotinib 150 mg oral einmal täglich (28 Tage-Behandlungszyklen). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival [PFS]). Das Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]) war der wichtigste sekundäre Endpunkt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015; Soria et al., 2015).

Die Studie wurde in Deutschland und weiteren 22 Ländern durchgeführt. Das Protokoll einschließlich aller Amendments und der Vergleichsarm Erlotinib der Studie wurden von insgesamt 115 unabhängigen Ethikkommissionen und den entsprechenden Länderbehörden weltweit genehmigt und zustimmend bewertet (einschließlich aller deutschen Ethikkommissionen und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM]).

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.

Afatinib wurde bereits am 25.09.2013 in Europa als Monotherapie für die Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016) und gemäß §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das seit dem 31.03.2016 europaweit neu zugelassene Anwendungsgebiet von Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016).

Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet - Leitlinienempfehlungen

Die derzeit in Deutschland zugelassenen und zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, werden im Folgenden, basierend auf der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (Goeckenjan et al., 2010), den Empfehlungen der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) von 2016 (Griesinger et al., 2016), der aktuellen European Society of Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie von 2014 (Reck et al., 2014), der kanadischen Leitlinie (Alberta) von 2013 (Alberta Health Services, 2013) sowie der schottischen Leitlinie des Scottish Intercollegiate

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Guidelines Network (SIGN) (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014) abgeleitet. Da die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2010 stammt, werden die angeführten Leitlinien zusätzlich berücksichtigt.

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge werden für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Afatinib folgende Therapieoptionen empfohlen:

Tabelle 2-D: Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet - Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Empfehlung (aufgeführt sind die derzeit in Deutschland zugelassenen und zur Verfügung stehenden Therapieoptionen)
S3-Leitlinie (Goeckenjan et al., 2010)	<ul style="list-style-type: none"> Für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten von Toxizitäten empfohlen. Zugelassene Therapieoptionen sind Docetaxel oder Erlotinib. Bei Erkrankungsprogression in der Zweitlinie kann eine Drittlinientherapie mit Erlotinib eingeleitet werden. Bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte eine Behandlung mit Gefitinib eingeleitet werden.
DGHO-Leitlinie (Griesinger et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Für Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) 0-2, deren Tumore EGFR- und ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)-Wildtyp oder einen unbekanntem Mutationsstatus aufweisen, wird bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms und progressiver Erkrankung eine Zweitlinientherapie mit Nivolumab und eine Folgelinientherapie mit Docetaxel, Erlotinib oder Best Supportive Care (BSC) empfohlen.
ESMO-Leitlinie (Reck et al., 2014)	<ul style="list-style-type: none"> Für Patienten mit einem ECOG-PS 0-2, die während oder nach einer Erstlinienchemotherapie klinisch oder radiologisch progredient geworden sind, ist Docetaxel eine zugelassene Therapieoption für Patienten mit Plattenepithelhistologie. Eine weitere mögliche Therapieoption für Patienten mit EGFR-Wildtyp oder unbekanntem EGFR-Rezeptorstatus stellt Erlotinib dar. Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation, die nicht mit TKI vorbehandelt wurden, sollten eine Behandlung mit EGFR-TKI erhalten. Patienten mit einer ALK-Translokation, die nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden, sollten eine Behandlung mit Crizotinib erhalten.
SIGN-Leitlinie (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014)	<ul style="list-style-type: none"> Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Plattenepithelhistologie nach vorangegangener systemischer Therapie und einem ECOG-PS 0-2 wird eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel oder Erlotinib empfohlen.
Alberta-Leitlinie (Alberta Health Services, 2013)	<ul style="list-style-type: none"> Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Plattenepithelhistologie wird eine Zweitlinien- oder Folgelinientherapie mit Docetaxel oder Erlotinib empfohlen. Ebenfalls können auch Monotherapien, die in vorangegangenen Therapien nicht zum Einsatz kamen, eingesetzt werden.

Die beiden zugelassenen Therapieoptionen Docetaxel und Erlotinib werden von allen aufgeführten Leitlinien im vorliegenden Anwendungsgebiet gleichermaßen empfohlen.

Zugelassene Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet - Wirkmechanismen

In Tabelle 2-E sind die im vorliegenden Anwendungsgebiet von Afatinib (Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet) zugelassenen Arzneimittel/Wirkstoffe aufgeführt (berücksichtigt sind die gemäß Leitlinien als Therapieoptionen empfohlenen Arzneimittel).

Tabelle 2-E: Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet – zugelassene Arzneimittel / Wirkstoffe

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, 2016).
		Ceritinib L01XE28	Zykadia [®] wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden (Novartis Europharm Limited, 2015).
		Crizotinib L01XE16	Xalkori [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Pfizer Limited, 2015).
		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, 2016).
		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).
	Monoklonale Antikörper	Nivolumab L01XC17	Opdivo [®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016).
		Ramucirumab L01XC21	Cyramza [®] ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie (Eli Lilly Nederland B.V., 2016).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	Taxane	Docetaxel L01CD02	Taxotere® ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt (Aventis Pharma S.A., 2015).
--	--------	----------------------	--

Wirkmechanismen

Afatinib ist ein potenter 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, 2016). Das europaweit seit dem 31.03.2016 neu zugelassene Anwendungsgebiet von Afatinib umfasst die Monotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet. In seinem Wirkmechanismus unterscheidet sich Afatinib von allen anderen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen. *In vitro* zeigt Afatinib eine ausgeprägte hemmende Wirkung gegenüber dem Wildtyp und den mutierten Formen des EGFR sowie von ErbB2 und ErbB4 (Li et al., 2008; Solca et al., 2012; Peters et al., 2014b).

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der Arzneimittel, die zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, zur Verfügung stehen, dargestellt und die Unterschiede zur Wirkungsweise von Afatinib erläutert.

EGFR-TKI

Erlotinib und Gefitinib sind selektive, niedermolekulare Inhibitoren des EGFR. Sie binden reversibel an die Tyrosinkinase-Domäne des EGFR und inhibieren die mutierte Form des EGFR sowie zu einem geringeren Maß Wildtyp-EGFR (Solca et al., 2012; Peters et al., 2014b; Hirsh, 2015). Erlotinib hat nach Versagen einer palliativen Erstlinienchemotherapie keine Indikationseinschränkung auf Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation (Roche Registration Limited, 2016). 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).

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 irreversibel die Signaltransduktion über diese Rezeptoren (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016).

ALK und MET (Mesenchymal-Epithelial Transition Factor)-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, 2015). Das Fusiononkogen 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 Bindung von ATP wird somit inhibiert und die Autophosphorylierung, die zur Aktivierung der Kinase notwendig ist, blockiert (Bang, 2011). EML4-ALK-Translokationen spielen beim Plattenepithelkarzinom allerdings eine untergeordnete Rolle (Hall et al., 2015).

Afatinib und Crizotinib gehören beide zur Wirkstoffklasse der TKI und stellen zielgerichtete Therapien dar. Sie unterscheiden sich jedoch klar aufgrund ihrer Spezifität gegenüber unterschiedlichen Tyrosinkinase.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Nivolumab ist seit April 2016 in Europa zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen zugelassen (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016). Es handelt sich um einen humanen monoklonalen Antikörper, der an den Transmembranrezeptor PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 (Programmed Cell Death Ligand 1/2) blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der an der Kontrolle der 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 T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016).

Im Gegensatz zu Afatinib bindet Nivolumab an Zielstrukturen des Immunsystems und reguliert die T-Zellaktivität und Tumorabwehrreaktion.

Angiogeneseinhibitoren

Die europäische Zulassung von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie wurde im Januar 2016 erteilt (Eli Lilly Nederland B.V., 2016). Ramucirumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper mit Spezifität für VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Rezeptor; vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor)-2. Durch Bindung an VEGFR-2 verhindert Ramucirumab die Liganden (VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D)-stimulierte Aktivierung des Rezeptors und der nachgeordneten Signalkaskaden. Die Proliferation und Migration von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

humanen Endothelzellen, ein Schlüsselprozess der Tumorangio-genese, wird auf diese Weise inhibiert (Eli Lilly Nederland B.V., 2016).

Afatinib und Ramucirumab unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zielstrukturen und greifen an unterschiedlichen Prozessen der Tumorgenese an.

Tubulininhibitoren

Der intravenös zu applizierende Tubulininhibitor Docetaxel ist nach Versagen einer vorausgegangene Chemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC angezeigt. Zytostatika hemmen das Zellwachstum lediglich unspezifisch. 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. *In vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist (Aventis Pharma S.A., 2015).

Afatinib stellt durch seine spezifische und irreversible Blockade der ErbB-Familie im Unterschied zu Docetaxel einen zielgerichteten Therapieansatz dar.

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Giotrif [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016).	Nein	31.03.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Fachinformation Afatinib (Giotrif[®]) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016).

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
Giotrif [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (siehe Abschnitt 5.1 ¹) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016)	25.09.2013

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.

Fachinformation Afatinib (Giotrif[®]) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016)

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 wurden folgende relevante Leitlinien herangezogen:

- S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (Goekenjan et al., 2010)
- DGHO-Leitlinie (Griesinger et al., 2016)
- ESMO-Leitlinie (Reck et al., 2014)
- SIGN–Leitlinie (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014)
- Alberta-Leitlinie (Non-small cell lung cancer, stage IV) (Alberta Health Services, 2013).

¹ Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation Afatinib (Giotrif[®]) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die zugelassenen Anwendungsgebiete der beschriebenen Wirkstoffe wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen.

Informationen zu den Wirkmechanismen entstammen ebenfalls den aktuellen Fachinformationen sowie Publikationen, die mittels nicht-systematischer Literaturrecherchen in PubMed identifiziert wurden.

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] Alberta Health Services. 2013. Non-small cell lung cancer stage IV. Verfügbar: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nslc-stage4.pdf> [Aufgerufen am 06.10.2015].
- [2] AstraZeneca AB. 2014. Fachinformation Iressa[®] 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [3] Aventis Pharma S.A. 2015. Fachinformation Taxotere[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand: Mai 2015. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 02.12.2015].
- [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. 2015. Clinical Trial Report (OS Analysis): LUX-Lung 8; A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. Document Number: c02992013-01. (Data on file) 26.05.2015.
- [6] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016. Fachinformation Giotrif[®] 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: März 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/>.
- [7] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2016. Fachinformation Opdivo[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: April 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 21.04.2016].
- [8] Cancer Genome Atlas Research Network 2012. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*, 489 (7417), 519-25.
- [9] Chen, X., Zhu, Q., Zhu, L., et al. 2013. Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 81 (2), 155-61.
- [10] Dacic, S., Flanagan, M., Ciepely, K., et al. 2006. Significance of EGFR protein expression and gene amplification in non-small cell lung carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 125 (6), 860-5.
- [11] Eli Lilly Nederland B.V. 2016. Fachinformation Cyramza[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand: Januar 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 07.03.2016].

- [12] European Medicines Agency. 2016. CHMP extension of indication variation assessment report: Giotrif (Procedure No. EMEA/H/C/002280/II/0012). (Data on file) 25. Februar 2016
- [13] Garrett, T. P., McKern, N. M., Lou, M., et al. 2003. The crystal structure of a truncated ErbB2 ectodomain reveals an active conformation, poised to interact with other ErbB receptors. *Molecular Cell*, 11 (2), 495-505.
- [14] Gately, K., Forde, L., Cuffe, S., et al. 2014. High coexpression of both EGFR and IGF1R correlates with poor patient prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 15 (1), 58-66.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163.pdf [Aufgerufen am 29.03.2016].
- [16] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 (Suppl 2), e1-164.
- [17] Graus-Porta, D., Beerli, R. R., Daly, J. M., et al. 1997. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *Eur Mol Biol Organ J*, 16 (7), 1647-55.
- [18] Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., et al. 2016. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: Februar 2016. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2016].
- [19] Hall, P. E., Spicer, J. & Popat, S. 2015. Rationale for targeting the ErbB family of receptors in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Future Oncol*, 11 (15), 2175-91.
- [20] Hellyer, N. J., Kim, M.-S. & Koland, J. G. 2001. Heregulin-dependent activation of phosphoinositide 3-kinase and Akt via the ErbB2/ErbB3 co-receptor. *J Biol Chem*, 276 (45), 42153-61.
- [21] Heuckmann, J. M., Rauh, D. & Thomas, R. K. 2012. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and covalent EGFR inhibition in lung cancer. *J Clin Oncol*, 30 (27), 3417-20.
- [22] Heukamp, L. C., Wolf, J. & Büttner, R. 2011. Pathophysiologie und Molekulardiagnostik beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologe*, 17 (8), 670-678.
- [23] Hirsch, F. R., Varella-Garcia, M., Bunn, P. A., Jr., et al. 2003. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*, 21 (20), 3798-807.
- [24] Hirsh, V. 2015. Next-Generation Covalent Irreversible Kinase Inhibitors in NSCLC: Focus on Afatinib. *BioDrugs*, 29 (3), 167-83.
- [25] Jaiswal, B. S., Kljavin, N. M., Stawiski, E. W., et al. 2013. Oncogenic ERBB3 mutations in human cancers. *Cancer Cell*, 23 (5), 603-17.
- [26] Ji, H., Zhao, X., Yuza, Y., et al. 2006. Epidermal growth factor receptor variant III mutations in lung tumorigenesis and sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (20), 7817-22.

- [27] Kan, Z., Jaiswal, B. S., Stinson, J., et al. 2010. Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers. *Nature*, 466 (7308), 869-73.
- [28] Lee, H. J., Xu, X., Choe, G., et al. 2010. Protein overexpression and gene amplification of epidermal growth factor receptor in nonsmall cell lung carcinomas: Comparison of four commercially available antibodies by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study. *Lung Cancer*, 68 (3), 375-82.
- [29] Lee, Y., Shim, H. S., Park, M. S., et al. 2012. High EGFR gene copy number and skin rash as predictive markers for EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced squamous cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res*, 18 (6), 1760-8.
- [30] 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.
- [31] Novartis Europharm Limited. 2015. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln (Ceritinib). Stand: August 2015. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 07.03.2016].
- [32] Pao, W. & Girard, N. 2011. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 12 (2), 175-80.
- [33] Peters, S., Zimmermann, S. & Adjei, A. A. 2014a. Supplement: Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev*, 40 (8), 917-26.
- [34] Peters, S., Zimmermann, S. & Adjei, A. A. 2014b. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev*, 40 (8), 917-26.
- [35] Pfizer Limited. 2015. Fachinformation Xalkori® 200 mg/250 mg Hartkapseln (Crizotinib). Stand: November 2015. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 07.03.2016].
- [36] Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., et al. 2014. 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] Reid, A., Vidal, L., Shaw, H., et al. 2007. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *Eur J Cancer*, 43 (3), 481-9.
- [38] Roche Registration Limited. 2016. Fachinformation Tarceva® 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Januar 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 07.03.2016].
- [39] Sasaki, H., Kawano, O., Endo, K., et al. 2007. EGFRvIII mutation in lung cancer correlates with increased EGFR copy number. *Oncol Rep*, 17 (2), 319-23.
- [40] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2014. Management of lung cancer. A national clinical guideline. Stand: Februar 2014. Verfügbar: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> [Aufgerufen am 06.10.2015].
- [41] Shigematsu, H., Lin, L., Takahashi, T., et al. 2005. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, 97 (5), 339-46.
- [42] 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [43] Sierke, S. L., Cheng, K., Kim, H.-H., et al. 1997. Biochemical characterization of the protein tyrosine kinase homology domain of the ErbB3 (HER3) receptor protein. *Biochemical J*, 322 (Pt 3), 757-63.
- [44] Solca, F., Dahl, G., Zoepfel, 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.
- [45] Soria, J.-C., Felip, E., Cobo, M., et al. 2015. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 (8), 897-907.
- [46] Soung, Y. H., Lee, J. W., Kim, S. Y., et al. 2006. Somatic mutations of the ERBB4 kinase domain in human cancers. *Int J Cancer*, 118 (6), 1426-9.
- [47] Yi, E. S., Harclerode, D., Gondo, M., et al. 1997. High c-erbB-3 protein expression is associated with shorter survival in advanced non-small cell lung carcinomas. *Mod Pathol*, 10 (2), 142-8.