

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (Giotrif[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.11.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	19

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 2-A: Inhibitorische Aktivität der TKI gegenüber den ErbB-Rezeptoren <i>in vitro</i>	10
Tabelle 2-B: Zugelassene Anwendungsgebiete der zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC eingesetzten Wirkstoffe.....	12
Tabelle 2-C: Wirkmechanismen der zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC verwendeten Zytostatika.....	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Signaltransduktionskaskade des EGF-Rezeptors	8
Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Afatinib (N-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[[3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]-6-quinazolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamid).....	9

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
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
Cys	Cystein
Del 19	Deletion im Exon 19
dCTP	Desoxycytidin-Triphosphat
dFdCDP	2',2'-Difluorodesoxycytidin-Diphosphat
dFdCTP	2',2'-Difluorodesoxycytidin-Triphosphat
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
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
GARFT	Glycinamide-Ribonucleotide-Formyltransferase
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
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MET	MNNG HOS Transforming Gene
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TS	Thymidylatsynthase
UICC	Union for International Cancer Control

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Afatinib
Markenname:	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.

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.

Afatinib (Giotrif[®]) ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor; epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) -TKI (Tyrosinkinase-Inhibitor) -naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a).

Afatinib ist ein starker, selektiver und irreversibler Blocker der ErbB (V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Familie (Chen et al., 2013). Die ErbB-Familie besteht aus vier Rezeptor-Tyrosinkinasen: EGFR (ErbB1, HER [Human Epidermal Growth Factor Receptor; Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor]1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), und ErbB4 (HER4) (Heuckmann et al., 2012). Diese sind in der Zellmembran lokalisiert und bestehen jeweils aus einer extrazellulären Liganden-bindenden Domäne, einem transmembranen Bereich und einer cytoplasmatischen Tyrosinkinase-Domäne (Reid et al., 2007).

Mindestens zehn unterschiedliche Liganden regulieren die Aktivierung der ErbB-Rezeptoren (Solca et al., 2012). In der 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 Tyrosin-Reste auf der cytoplasmatischen 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 beinhaltet 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 Kinase) 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) (Heukamp et al., 2011) (siehe Abbildung 2-1).

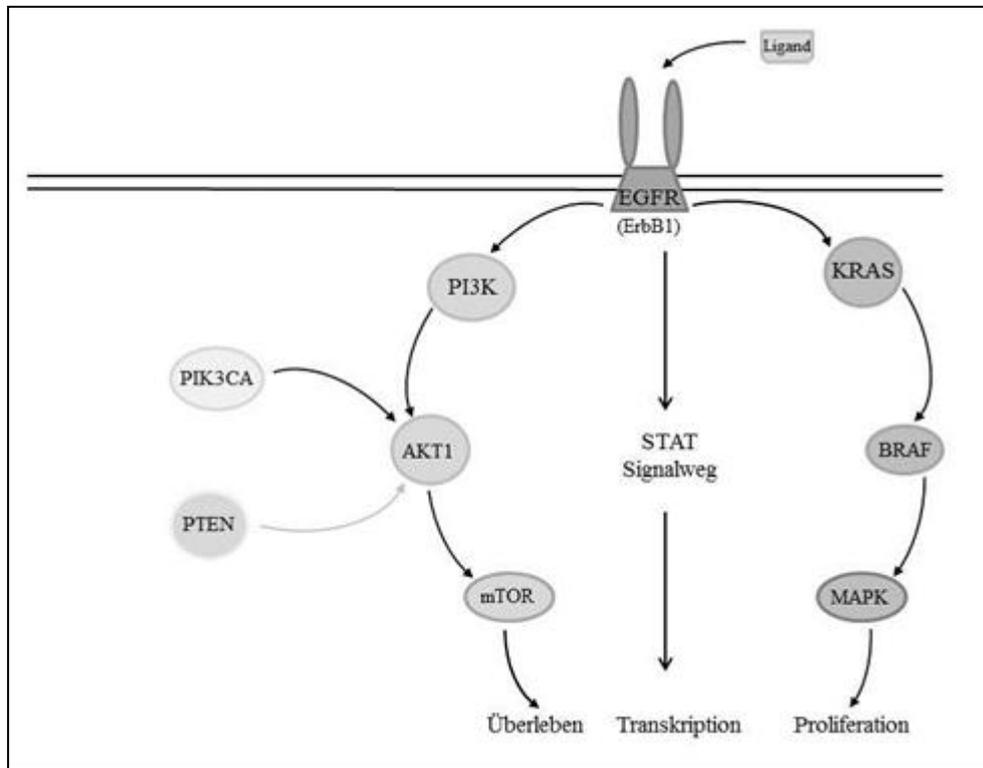


Abbildung 2-1: Signaltransduktionskaskade des EGF-Rezeptors

Eine Besonderheit bei der Signalgebung von ErbB-Rezeptoren bilden ErbB2 und ErbB3: Wenngleich für ErbB2 bisher noch kein Ligand beschrieben wurde, dient dieser Rezeptor als bevorzugter Dimerisationspartner 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 wirksamste Onkogen, eine sogenannte „oncogenic unit“ (Hellyer et al., 2001).

In menschlichen Tumoren unterliegen ErbB-Rezeptoren verschiedenen Arten von Veränderung und Dysregulation, einschließlich Gen-Amplifikation, Rezeptor-Überexpression, aktivierende Mutationen, Liganden-Überexpression und/oder Verlust der negativen regulatorischen Kontrolle (Spicer und Rudman, 2010). Fehlregulationen der Mitglieder der ErbB-Rezeptorfamilie spielen in der Onkogenese des NSCLC eine wichtige Rolle (Heukamp et al., 2011). Aktivierende Mutationen des EGFR treten in etwa 90% der Fälle in einem Bereich von vier Exonen (18-21) auf. Am häufigsten sind eine Deletion ohne Rasterverschiebung im Exon 19 (Del 19) sowie eine Punktmutation im Exon 21 (L858R;

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substitution von Leucin [L] gegen Arginin [R] an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins [Tyrosinkinase-Domäne] (Heukamp et al., 2011). Diese Mutationen bewirken eine Repositionierung der Aminosäurereste in der ATP-Bindungstasche des EGFR, wodurch die Bindung von ATP verstärkt und die Aktivität der Tyrosinkinase erhöht wird (Lynch et al., 2004). Ein mutierter EGFR führt so 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). Mutationen in den Tyrosinkinase-Domänen von ErbB2 und ErbB4 wurden ebenfalls beschrieben (Spicer und Rudman, 2010; Yarden und Pines, 2012).

Afatinib gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen TKI. Chemisch handelt es sich um ein Anilino-quinazolin (Abbildung 2-2). 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 unterbunden, so dass das Tumorwachstum gestoppt und die Apoptose induziert werden (Shih et al., 2011).

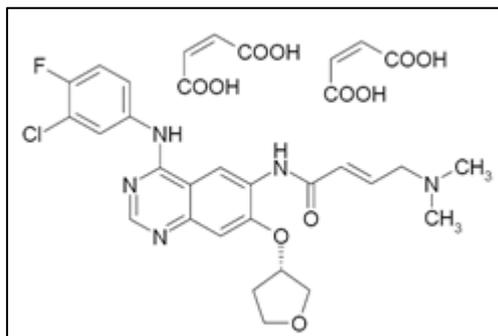


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Afatinib (N-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[[[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxy]-6-quinazoliny]-4-(dimethylamino)-2-butenamid])

Quelle: (European Medicines Agency, 2013)

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). Die mittleren inhibitorischen Konzentrationen (IC₅₀) lagen zwischen 0,5 und 14 nM (Tabelle 2-A). Dagegen war Afatinib gegenüber einer Reihe anderer Tyrosin- sowie Serin/Threonin-Kinasen kaum wirksam, was die Selektivität von Afatinib gegenüber den Mitgliedern der ErbB-Familie deutlich macht (Li et al., 2008).

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

ErbB-Rezeptor	IC ₅₀ (nM) [#] derTKI		
	Afatinib	Erlotinib	Gefitinib
EGFR ^{Wildtyp}	0,5*	0,9-1,7	0,4-4,7
EGFR ^{L858R}	0,2*	1,1-2,7	0,8-1,4
ErbB2	14*	238-698	416-1.830
ErbB4	1*	579*	323*

[#] Niedrigere Werte weisen auf eine höhere Inhibition der ErbB-Rezeptoren durch TKI hin.
* Werte stammen aus demselben Experiment und erlauben daher einen direkten Vergleich.

Quelle: (Solca et al., 2012)

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.

Therapieoptionen

Die derzeit in Deutschland zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC werden im Folgenden hauptsächlich anhand der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms dargestellt (Goeckenjan et al., 2010).

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Bei Patienten im Stadium IIIB/IV nach UICC (Union for International Cancer Control) Version 7¹ in gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Performance Status [PS] 0-1) empfiehlt die S3-Leitlinie den Einsatz einer Kombination aus Cisplatin und einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität (Empfehlungsgrad A). Alternativ kann bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz) Carboplatin statt Cisplatin oder eine platinfreie Kombination von zwei Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B). Gemäß der S3-Leitlinie können Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum erhalten (Empfehlungsgrad A) (Goeckenjan et al., 2010).

Bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR (insbesondere Del 19 und L858R) empfiehlt die S3-Leitlinie den Einsatz von Gefitinib in der Erstlinien-Behandlung, da Gefitinib

¹ Empfehlungen gelten für UICC 7. Auflage, zum Teil basierend auf Studienergebnissen nach älteren UICC Auflagen.

im Hinblick auf Remissionsrate und progressionsfreies Überleben einer Chemotherapie signifikant überlegen ist (Empfehlungsgrad B) (Goeckenjan et al., 2010). Erlotinib war bei der Erstellung der S3-Leitlinie im Jahre 2010 in Europa noch nicht zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC zugelassen und wurde daher in den Empfehlungen nicht berücksichtigt. Neuere Leitlinien, wie die Leitlinie der European Society of Medical Oncology (ESMO) und die der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), beide aus dem Jahr 2012, empfehlen jedoch Gefitinib und Erlotinib gleichermaßen für die Behandlung des EGFR-mutationspositiven NSCLC im Stadium IV (UICC 7. Auflage²) (Griesinger et al., 2012; Peters et al., 2012).

Auch Crizotinib war zum Zeitpunkt der Erarbeitung der S3-Leitlinie in Europa noch nicht für die Indikation NSCLC zugelassen und schlägt sich daher nicht in den Empfehlungen nieder. Die neue Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt jedoch für Patienten mit ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)-positiven Tumoren eine Erstlinien-Therapie mit Crizotinib (Ettinger et al., 2013).

Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie empfiehlt die S3-Leitlinie die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten von Toxizitäten (Empfehlungsgrad A). Dabei kann sowohl eine zweite Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder aber eine Behandlung mit Erlotinib durchgeführt werden. Die S3-Leitlinie gibt außerdem an, dass Gefitinib bei aktivierenden Mutationen des EGFR (insbesondere Del 19 und L858R) auch in der Zweitlinien-Therapie zur Behandlung zugelassen ist (Empfehlungsgrad B) (Goeckenjan et al., 2010).

Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt und Folgelinien)

Die Autoren der S3-Leitlinie von 2010 legen dar, dass bei Patienten, die nach einer Zweitlinien-Therapie progredient sind, eine Drittlinien-Therapie durchgeführt werden kann (Empfehlungsgrad B). In diesem Fall steht Erlotinib bzw. bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen Gefitinib als zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinien-Behandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D). Ist eine Behandlung mit einem TKI nicht möglich sollte sich eine symptomorientierte, unterstützende Therapie (Best Supportive Care) anschließen (Goeckenjan et al., 2010).

Zugelassene Wirkstoffe

In Tabelle 2-B sind die Anwendungsgebiete der zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC eingesetzten Wirkstoffe gemäß Fachinformation aufgeführt.

² Empfehlungen gelten für UICC 7. Auflage, zum Teil basierend auf Studienergebnissen nach älteren UICC Auflagen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-B: Zugelassene Anwendungsgebiete der zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC eingesetzten Wirkstoffe

Pharmako-therapeutische Gruppe		Wirkstoff ATC-Code	Anwendungsgebiet
Antimetaboliten	Folsäureanaloga	Pemetrexed L01BA049	<p>Alimta® ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.</p> <p>Alimta® in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.</p> <p>Alimta® in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (Eli Lilly Nederland B.V., 2012).</p>
	Pyrimidinanaloga	Gemcitabin L01B CO5	Gemcitabin Hexal® ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinien-Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem PS 2 in Betracht gezogen werden (Hexal AG, 2012).
Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	Taxane	Docetaxel L01CD02	<p>Taxotere® ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Taxotere® ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, NSCLC ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt (Aventis Pharma S.A., 2011).</p>
		Paclitaxel L01CD01	<p>Fortgeschrittenes NSCLC:</p> <p>Paclitaxel Hospira ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des NSCLC bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen (Hospira Deutschland GmbH, 2012).</p>
	Vinka-Alkaloide und Analoga	Vinorelbin L01CA04	Navelbine®: Behandlung des NSCLC (Stadium III oder IV) (Pierre Fabre Pharma GmbH, 2012).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmako-therapeutische Gruppe		Wirkstoff ATC-Code	Anwendungsgebiet
Andere Antineoplastische Mittel	Platinhaltige Verbindungen	Cisplatin L01XA01	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: – fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden (Accord Healthcare Limited, 2011) .
		Carboplatin L01XA02	Carbomedac Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender maligner Tumore angezeigt: – NSCLC (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2012).
	Proteinkinase-Inhibitoren	Erlotinib L01XE03	Tarceva [®] ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva [®] ist auch als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist. 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).
		Gefitinib L01XE02	Iressa [®] ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (AstraZeneca AB, 2013).
		Crizotinib L01XE16	Xalkori [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven NSCLC (Pfizer Limited, 2013).

Wirkmechanismen

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der Substanzen, die zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC zur Verfügung stehen, dargestellt und die Unterschiede zur Wirkungsweise von Afatinib erklärt.

Zytostatika

Die Wirkmechanismen der zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC verwendeten Zytostatika sind in Tabelle 2-C dargestellt. Zytostatika hemmen das Zellwachstum lediglich unspezifisch. Afatinib unterscheidet sich im Wirkmechanismus von diesen Substanzen durch seine spezifische Wirkung auf die ursächlich an der Entstehung des NSCLC beteiligten Mitglieder der ErbB-Familie und stellt damit im Unterschied zu den Zytostatika einen zielgerichteten Therapieansatz dar.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-C: Wirkmechanismen der zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC verwendeten Zytostatika

Wirkstoff	Wirkmechanismus
Pemetrexed	<p>Pemetrexed ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. Pemetrexed wirkt an mehreren Angriffspunkten, 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 Folypolyglutamatsynthase 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).</p>
Gemcitabin	<p>Gemcitabin (2',2'-Difluorodesoxycytidin), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nucleosid (2',2'-Difluorodesoxycytidin-Diphosphat; dFdCDP) und Triphosphat-Nucleosid (2',2'-Difluorodesoxycytidin-Triphosphat; dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNA (Deoxyribonucleic Acid; Desoxyribonukleinsäure)-Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonucleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Desoxycytidin-Triphosphat (dCTP) für die DNA-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Desoxynucleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNA (Selbst-Potenzierung).</p> <p>Außerdem kann in geringem Ausmaß ebenfalls Gemcitabin in die RNA (Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)) eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNA verstärkt. Die DNA-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNA-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNA eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nucleotids in den DNA-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNA-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNA scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren (Hexal AG, 2012).</p>
Docetaxel	<p>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., 2011).</p>
Paclitaxel	<p>Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose (Hospira Deutschland GmbH, 2012).</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Wirkmechanismus
Vinorelbin	<p>Vinorelbin ist eine antineoplastische Substanz aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Vinorelbin unterscheidet sich von den anderen Vertretern dieser Substanzgruppe durch einen strukturell veränderten Catharanthin-Anteil im Molekül.</p> <p>Vinorelbin wirkt auf das Tubulin-Mikrotubulussystem der Zelle. Es verhindert die Polymerisation von Tubulin, wobei es sich vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli anlagert. Axonale Mikrotubuli werden nur bei hoher Wirkstoffkonzentration beeinflusst. Der zu einer Spiralisierung von Tubulin führende Effekt ist bei Vinorelbin geringer ausgeprägt als bei Vincristin.</p> <p>Vinorelbin führt zu einer Blockierung der Mitose in der G2/M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauf folgenden Mitose zum Zelltod kommt (Pierre Fabre Pharma GmbH, 2012).</p>
Cisplatin	<p>Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, könnten auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylierender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften.</p> <p>Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar Zellzyklus unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden (Accord Healthcare Limited, 2011).</p>
Carboplatin	<p>Carboplatin verfügt über ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin, d.h. es bewirkt vorwiegend eine Vernetzung zwischen DNA-Strängen und innerhalb eines DNA-Stranges selbst. Unabhängig vom Implantationsort wies Carboplatin eine mit Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit bei einer Vielzahl von Tumoren auf. Mittels alkalischer Elution und Untersuchungen zur DNA-Bindung konnten die qualitativ vergleichbaren Wirkmechanismen von Carboplatin und Cisplatin nachgewiesen werden. Wie Cisplatin verursacht Carboplatin Veränderungen in der superhelikalen Struktur der DNA, die einem „Effekt der Verkürzung der DNA“ entsprechen (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2012).</p>

EGFR-TKI

Erlotinib und Gefitinib sind selektive, niedermolekulare Inhibitoren der Tyrosinkinase des EGFR (AstraZeneca AB, 2013; Roche Registration Limited, 2013). Sie 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). Aktivierende Mutationen im EGFR sorgen für Veränderungen in der ATP-Bindungstasche und stabilisieren die Interaktion mit Erlotinib und Gefitinib. Dies erklärt die bessere Wirksamkeit von Gefitinib und Erlotinib bei Patienten mit für EGFR-Mutationen positivem im Vergleich zu negativem NSCLC (Spicer und Rudman, 2010).

Wie in Tabelle 2-A dargestellt, konnte mittels *in-vitro*-Kinase-Assays gezeigt werden, dass Erlotinib und Gefitinib sowohl den Wildtyp als auch mutierte Formen des EGFR hemmen. Gegenüber ErbB2 und ErbB4 zeigten die beiden TKI jedoch kaum inhibitorische Wirkung (Li et al., 2008; Solca et al., 2012).

Afatinib geht eine irreversible Bindung mit EGFR, ErbB2 und ErbB4 ein und hemmt alle Mitglieder der ErbB-Familie, während Gefitinib und Erlotinib lediglich gegen EGFR gerichtet sind und nur eine reversible Bindung an die Tyrosinkinasedomäne des EGFR

erlauben. Afatinib unterscheidet sich somit im Wirkmechanismus deutlich von Gefitinib und Erlotinib.

ALK und MET-TKI

Bei Crizotinib handelt es sich um einen niedermolekularen Inhibitor der Tyrosinkinase ALK und MET (MNG HOS Transforming Gene) sowie ihrer onkogenen Varianten (Pfizer Limited, 2013). 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).

Afatinib und Crizotinib ist gemeinsam, dass beide zur Wirkstoffklasse der TKI gehören und zielgerichtete Therapien darstellen. Sie unterscheiden sich jedoch klar aufgrund ihrer Spezifität gegenüber unterschiedlichen Tyrosinkinase.

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)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 ³) [(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a)].	25.09.2013	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, 2013a)

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

³ Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation Afatinib (Giotrif[®]) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a)

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	Gilotrif TM ist ein Kinase Inhibitor und wird angewendet zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Mutation des Typs Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) aufweisen, die mittels eines FDA-zugelassenen Tests bestimmt wurden	12.07.2013	A
Taiwan	Giotrif wird angewendet zur Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-TK Mutation(en)	01.08.2013	A
Mexiko	Giotrif [®] wird angewendet für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Mutationen	09.09.2013	A
Chile	Giotrif [®] ist ein Kinase Inhibitor und wird angewendet zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Mutation des Typs Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) aufweisen, die mittels eines FDA-zugelassenen Tests bestimmt wurden	12.09.2013	A
Länder der Europäischen Union (Zentrale Zulassung)	Giotrif [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen	25.09.2013	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Russland	Giotrif [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen	11.10.2013	A
Australien	Giotrif [®] wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-platteneitheliales, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, entweder als Erstlinientherapie oder nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Tumore müssen eine Exon 19 Deletion oder eine L858R Substitutions-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) aufweisen	01.11.2013	A
Kanada	Giotrif [®] (Afatinib) wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) Tyrosinkinase-Inhibitor-naiven Patienten mit metastasiertem (inklusive zytologisch nachgewiesenem Pleuraerguss) Adenokarzinom der Lunge mit aktivierenden EGFR-Mutationen	04.11.2013	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Der internationale Zulassungstatus von Afatinib wurde anhand der Fachinformationen, die BI vorliegen, ermittelt (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., 2013; Boehringer Ingelheim International GmbH, 2013; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013d; Boehringer Ingelheim Pty Limited, 2013). Der Stand des internationalen Zulassungstatus ist vom 08.11.2013.

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 relevante Leitlinien, insbesondere die S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, herangezogen. 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

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Accord Healthcare Limited. 2011. Fachinformation Cisplatin Accord 1mg/ml. Stand: November 2011. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [2] AstraZeneca AB. 2013. Fachinformation Iressa[®] 250 mg (Gefitinib). Stand: Juni 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [3] Aventis Pharma S.A. 2011. Fachinformation Taxotere[®] 20 mg/1 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand: Dezember 2011. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [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 (Canada) Ltd. 2013. Produktinformation Giotrif[®] - Kanada. Stand: 02.11.2013. Data on file.
- [6] Boehringer Ingelheim International GmbH. 2013. Produktinformation Gilotrif[™] - U.S.. Stand: 12.07.2013. Verfügbar: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/201292Orig1s000Lbl.pdf.
- [7] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Fachinformation Giotrif[®] 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: 24.09.2013.
- [8] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Produktinformation Giotrif[®] - Mexiko (englische Übersetzung). Stand: unbekannt. Data on file.
- [9] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013c. Produktinformation Giotrif - Taiwan (englische Übersetzung). Stand: 01.08.2013. Data on file.
- [10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013d. Produktinformation Giotrif[®] - Russland (englische Übersetzung). Stand: 11.10.2013. Data on file.
- [11] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013e. Produktinformation Giotrif[®] - Chile (englische Übersetzung). Stand: unbekannt. Data on file.
- [12] Boehringer Ingelheim Pty Limited. 2013. Produktinformation Giotrif[®] - Australien. Stand: 01.11.2013. Data on file.
- [13] 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.
- [14] Eli Lilly Nederland B.V. 2012. Fachinformation Alimta[®] (Pemetrexed). Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 06.09.2013].

- [15] Ettinger, D., Akerley, W., Borghaei, H., et al. 2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2013 Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [16] European Medicines Agency. 2013. CHMP assessment report/EPAR: Giotrif (Procedure No. EMEA/H/C/002280). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf [Aufgerufen am 11.11.2013].
- [17] 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. *Mol Cell*, 11(2), 495-505.
- [18] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2e1-164.
- [19] 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.
- [20] 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 10.09.2013].
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Heukamp, L. C., Wolf, J. & Büttner, R. 2011. Pathophysiologie und Molekulardiagnostik beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologe*, 17(8), 670-678.
- [24] Hexal AG. 2012. Fachinformation Gemcitabin Hexal® 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 18.09.2013].
- [25] Hospira Deutschland GmbH. 2012. Fachinformation Paclitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [26] 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.
- [27] Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., et al. 2004. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 350(21), 2129-39.
- [28] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. 2012. Fachinformation Carbomedac® (Carboplatin). Stand: Oktober 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [29] Pao, W. & Girard, N. 2011. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 12(2), 175-80.

- [30] Peters, S., Adjei, A. A., Gridelli, C., et al. 2012. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7vii56-64.
- [31] Pfizer Limited. 2013. Fachinformation Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln (Crizotinib). Stand: April 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [32] Pierre Fabre Pharma GmbH. 2012. Fachinformation Navelbine® 20 mg/30 mg/80 mg, Weichkapseln (Vinorelbin). Stand: März 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [33] 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.
- [34] Roche Registration Limited. 2013. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib). Stand: Juni 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [35] 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.
- [36] 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. *Biochem J*, 322 (Pt 3)757-63.
- [37] 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.
- [38] Spicer, J. F. & Rudman, S. M. 2010. EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): the emerging role of the dual irreversible EGFR/HER2 inhibitor BIBW 2992. *Target Oncol*, 5(4), 245-55.
- [39] Yarden, Y. & Pines, G. 2012. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer*, 12(8), 553-63.