

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Osimertinib (TAGRISSO®)*

AstraZeneca GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.07.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

## Abbildungsverzeichnis

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
C797	Cystein 797
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ErbB	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homologue-Rezeptoren 1-4
EU	Europäische Union
Ex19del	Exon-19-Deletion
GARFT	Glycinamidribonucleotidformyltransferase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER1	Human epidermal growth factor receptor-1-4 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-1-4)
IGFR1	Insulin-like Growth Factor Receptor 1
inkl.	inklusive
IR	Insulinrezeptor
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mg	Milligramm
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PI3-Kinase	Phosphoinositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannt

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
T790M	Aminosäuresubstitution an Position 790 im Exon 20 des EGFR, von einem Threonin zu einem Methionin
TKD	Tyrosinkinasedomäne
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TS	Thymidylatsynthase
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Osimertinib (TAGRISSO®) ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumoren epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (1).

#### Physiologische Funktion des EGFR

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

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



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

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

Die zellzyklusregulierende Aktivität des EGFR kann essenziell für das Wachstum und die Metastasierung von Tumoren im NSCLC sein. Aktivierende Mutationen im EGFR sind wichtige Treibermutationen die das Ziel einer zielgerichteten Therapie darstellen (9) und gehören zu den häufigsten Treibermutationen im NSCLC (10, 11). Die häufigsten Treibermutationen, welche bei der Mehrzahl der Patient:innen detektiert werden, sind Exon-19-Deletionen (Ex19del) und Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) (Abbildung 2-1 B) (10, 12). Neben diesen beiden EGFR-Mutationen weist ein geringer Prozentsatz der Patient:innen andere, sog. seltene Mutationen an den Exonen 18-21 (Insertionen, Deletionen, Punktmutationen, Substitutionen, Duplikationen) auf (12-19). Eine dieser seltenen Mutationen ist die Substitutionsmutation T790M im Exon 20, eine Resistenzmutation, welche in Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven Patient:innen sehr selten auftritt (20, 21).

Die Mutationen in der Nähe der ATP-Bindestelle der intrazellulären Tyrosinkinasedomäne (TKD) des EGFR führen zu einer permanenten Aktivierung unabhängig von der Ligandenbindung, sodass das Gleichgewicht zwischen kontrollierter Apoptose und Proliferation außer Kontrolle gerät (22-24).

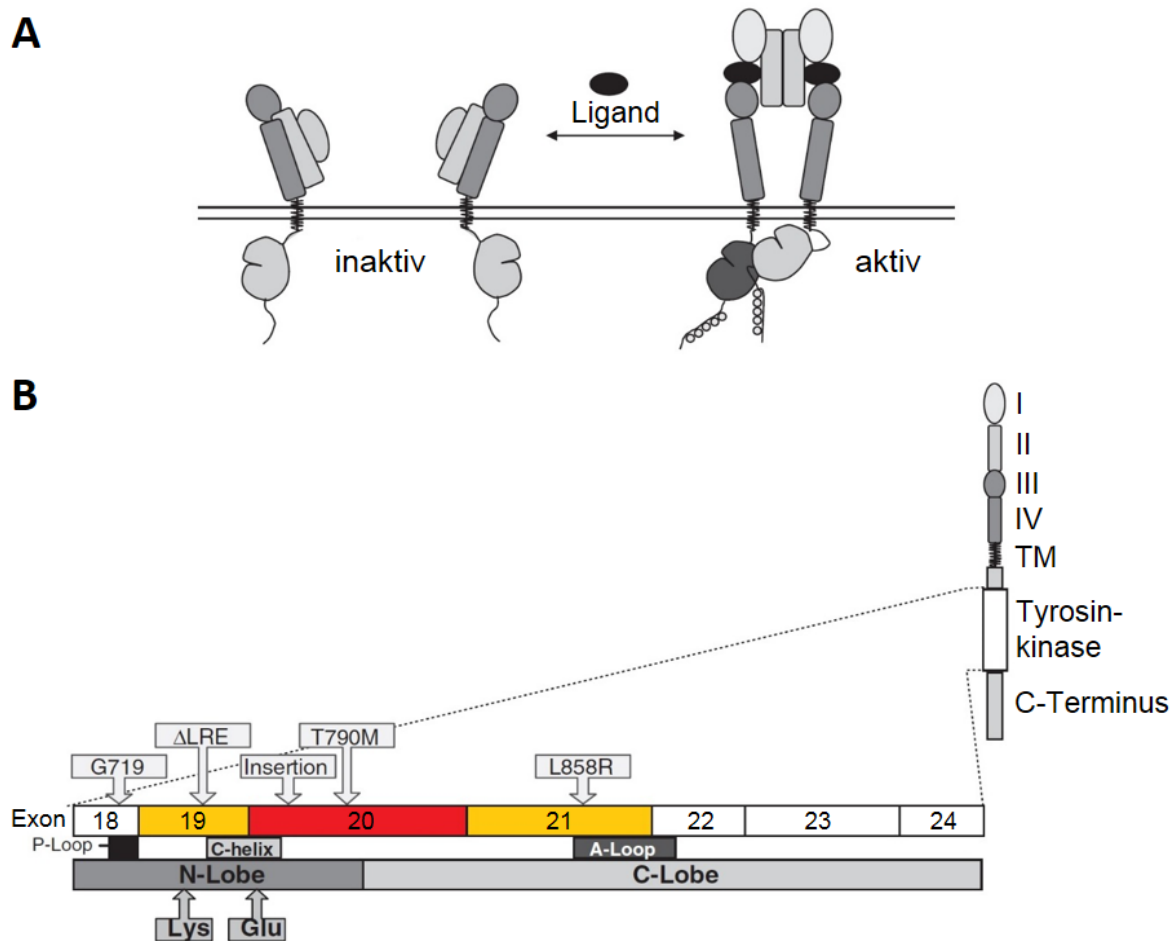


Abbildung 2-1: Aktivierung der RTK und Darstellung häufiger Mutationen innerhalb der EGFR-TKD

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

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Bei der zielgerichteten Therapie erfolgt die Bindung der EGFR-TKI entweder reversibel als ATP-Kompetitoren wie bei TKI der ersten Generation (Gefitinib, Erlotinib) oder irreversibel an die ATP-Bindestelle der Tyrosinkinasedomäne im Fall von TKI der zweiten (Afatinib) und dritten Generation (Osimertinib) (9, 25, 26). Etwa 55% bis 83% der NSCLC-Patient:innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen sprechen auf die Behandlung mit einem EGFR-TKI der ersten (Gefitinib, Erlotinib) oder zweiten Generation (Afatinib) an (15, 27, 28). Bei der Behandlung mit diesen EGFR-TKI tritt aufgrund einer erworbenen Resistenz im Median nach etwa acht bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression auf (15, 16, 29-35).

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Im Vergleich dazu sprechen Patient:innen, die mit Osimertinib (EGFR-TKI der dritten Generation) behandelt werden, zu rund 80% auf die Therapie an und erfahren im Median erst nach 19 Monaten eine Krankheitsprogression (36-38).

Die einer Resistenz zugrunde liegenden Mechanismen sind vielfältig und noch nicht vollständig geklärt. Neben den dominant vorherrschenden aktivierenden Mutationen können auch andere Arten von Mutationen in jeweils sehr geringen Häufigkeiten koexistieren, z.B. in Genen, die redundante Signalwege aktivieren.

**Wirkmechanismus von Osimertinib**

Osimertinib ist ein Mono-Anilino-Pyrimidin und inhibiert die Tyrosinkinasedomäne des EGFR. Es zeigt dabei eine hohe Bindungsaffinität gegenüber den häufigsten mutationspositiven EGFR-Varianten (Ex19del, L858R), auch bei Vorliegen einer T790M-Mutation am Exon 20, und unterdrückt somit effektiv und nachhaltig das Tumorwachstum (39-41). Auch gegenüber seltenen Mutationen zeigt Osimertinib vorteilhafte Effekte hinsichtlich der Vermeidung des Wachstums des Tumors (42, 43).

In Abbildung 2-2 sind die chemische Struktur von Osimertinib und ein Strukturmodell zur Wechselwirkung mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne dargestellt. Mit Hilfe der Acrylamid-Gruppe bindet Osimertinib kovalent an das Cystein 797 des EGFR. Die dadurch zustande kommende sterische Anordnung von Osimertinib innerhalb der ATP-Bindetasche bewirkt eine irreversible Inhibition der Tyrosinkinasedomäne mutationspositiver EGFR-Varianten (39). Einige Mutationen, wie die T790M Mutation, weisen im Gegensatz zu den L858R und Ex19del-Mutationen eine erhöhte ATP-Affinität ähnlich dem wildtyp-EGFR auf, wodurch der Mechanismus der TKI der ersten Generation aufgehoben wird (44, 45). TKI der dritten Generation wie Osimertinib binden dagegen kovalent und somit irreversibel an die EGFR-TKD und stellen dadurch die inhibitorische Wirkung wieder her (46).

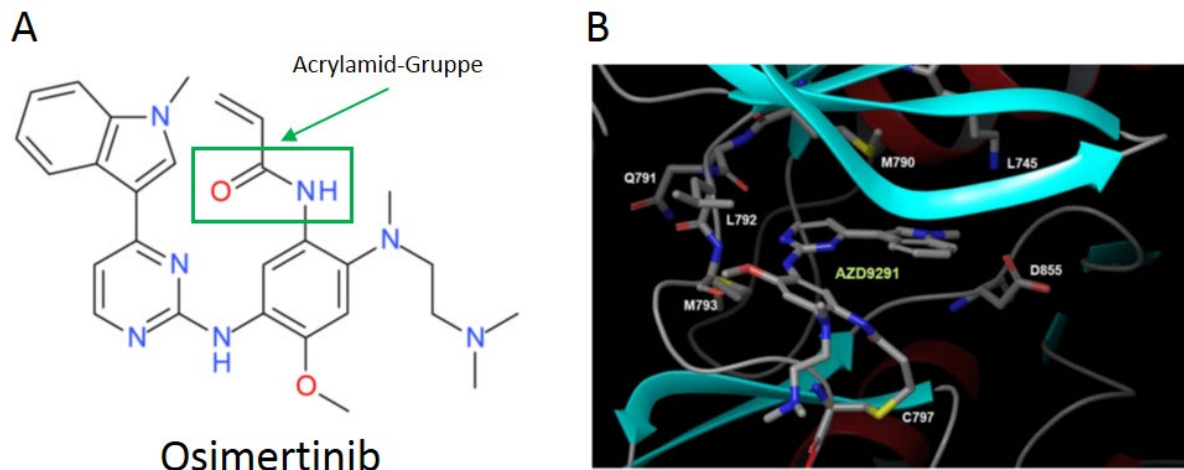


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Osimertinib und Strukturmodell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne

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

(B) Strukturmodell der Wechselwirkung von Osimertinib mit der EGFR-Tyrosinkinasedomäne hier am Beispiel der T790M-Mutation. Nach Bindung an die EGFR-Tyrosinkinasedomäne befindet sich das aromatische Indolringsystem in direkter Nähe zu Methionin 790 (M790).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach Cross et al. 2014 (39).

Osimertinib bindet nur mit sehr geringer Affinität an die Wildtypform des EGFR, sodass es im Gegensatz zu den anderen EGFR-TKI zu deutlich weniger und mildereren Nebenwirkungen kommt (1, 39, 47-52). Darüber hinaus wird die Aktivität anderer, zum Teil strukturähnlicher RTK nicht oder nur in geringem Ausmaß beeinträchtigt. Insbesondere die Bindungsaffinität gegenüber dem Insulin-like Growth Factor Receptor 1 (IGFR1) und dem Insulinrezeptor (IR) ist sehr niedrig (39).

Eine weitere Besonderheit von Osimertinib ist die sehr gute Zentralnervensystem (ZNS)-Gängigkeit (53, 54). Metastasen des ZNS haben einen starken Einfluss auf die Prognose der Patient:innen (55-57). Beim EGFR-mutierten NSCLC ist das Vorliegen bei Erstdiagnose und die Entwicklung von ZNS-Metastasen im Verlauf der Erkrankung besonders häufig (55-57). Ausschlaggebend für den Erfolg einer Therapie von ZNS-Metastasen ist, dass die eingesetzten Wirkstoffe die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Trifft dies nicht zu, bleibt ein Ansprechen der Metastasen aus und es kommt zur Krankheitsprogression.

EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation können die Blut-Hirn-Schranke nur in eingeschränktem Maße passieren oder werden als Substrate von Transportern aktiv aus dem ZNS ausgeschleust (53, 58-61). Im Vergleich zu den anderen EGFR-TKI besitzt Osimertinib jedoch eine wesentlich bessere ZNS-Gängigkeit mit einer damit verbundenen Anreicherung im ZNS (53, 54). Daten aus klinischen Studien sowohl im frühen als auch im späten Stadium konnten bereits zeigen, dass Patient:innen mit ZNS-Metastasierung von einer Therapie mit Osimertinib profitieren. Unter der Therapie mit Osimertinib wird nicht nur die Progression von ZNS-Metastasen verhindert, sondern auch die Entstehung neuer ZNS-Metastasen deutlich hinausgezögert oder unterbunden (36, 38, 41, 62-66).

### **Wirkmechanismus von Pemetrexed**

Bei Pemetrexed handelt es sich um ein Folsäure-Analogon, welches für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in verschiedenen Therapielinien in Kombination mit Cisplatin oder als Monotherapie zugelassen ist, außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie (67).

Aufgrund seiner erhöhten Affinität zu folatspezifischen Transportsystemen, wird es schnell über die Plasmamembran in die Zellen transportiert. Es hemmt hier die für die Nukleotidbiosynthese und damit die Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Replikation der Krebszellen essenziellen Enzyme Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT), Thymidylatsynthase (TS) und Dihydrofolatreduktase (DHFR), wodurch es als Zytostatikum wirkt. Pemetrexed kann in einer enzymatischen Reaktion, welche in Krebszellen im Gegensatz zu normalen Zellen vermehrt stattfindet, in seine aktive Polyglutamatform überführt werden. In dieser Form verbleibt es länger in der Zelle und weist zusätzlich eine erhöhte Affinität zu den folatabhängigen Enzymen GARFT, TS und DHFR auf (67, 68).

### **Wirkmechanismus platinhaltiger Chemotherapeutika**

Die beiden in der Onkologie breit eingesetzten Zytostatika Cisplatin und Carboplatin sind durch eine planare Struktur und ein zentrales Platinatom mit je vier Liganden gekennzeichnet (69, 70). Beide Wirkstoffe verfügen über zwei Ammin-Liganden und zusätzlich über zwei reaktive Chlorido- (Cisplatin) oder Carboxylat- (Carboplatin) Liganden. Letztere werden auch als Abgangsgruppen bezeichnet, da sie unter den vorherrschenden Bedingungen im Inneren der Zellen abgespalten werden. Dies ermöglicht die kovalente Bindung des Platinatoms an die Basen der DNS, die zu starren Quervernetzungen von DNS-Strängen (sog. DNS-Addukte) und in geringerem Maße mit Proteinen und Ribonukleinsäure (RNS) innerhalb der Zelle führen. Die durch die Komplexbildung induzierten DNS-Schäden werden von verschiedenen Proteinen erkannt, die in der Folge Apoptose-Signalwege einleiten, welche zum Zellabbau führen. Außerdem interferieren die DNS-Addukte mit der DNS-Replikation sowie der Transkription der RNS (69-72). Zudem werden im Zuge des durch eine Platinchemotherapie vermittelten Zellabbaus vermehrt Krebszellantigene freigesetzt und die Proliferation und Bereitstellung von Effektorzellen des Immunsystems (z.B. zytotoxischer T-Zellen), sowie deren onkolytische Funktion angeregt (73).

### **Osimertinib in Kombinationstherapie mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie**

Die Kombination von Pemetrexed mit einer platinhaltigen Chemotherapie wie Cisplatin oder Carboplatin hat sich bereits in zahlreichen Studien und bei verschiedenen Tumorarten wie dem malignen Pleuramesotheliom und dem NSCLC bei vertretbarem Sicherheitsprofil als wirksam erwiesen (74-78). Außerdem zeigte bei NSCLC-Patient:innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen die Kombinationstherapie des EGFR-TKI Gefitinib mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie erste positive Effekte in der Erstlinientherapie des NSCLC (79-82).

Die intensivierete Erstlinienbehandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC bei Patient:innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen durch eine Kombinationstherapie von Osimertinib mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin stellt, aufgrund des synergistischen Effektes der Kombinationstherapie, eine Erweiterung der Therapiemöglichkeit für die Zielpopulation dar (83). Hierbei ermöglicht der synergistische Effekt einerseits die spezifische und irreversible Inhibition durch Osimertinib an der konstitutiv aktivierten TKD des EGFR bei EGFR-mutationspositiven NSCLC-Patient:innen mit L858R- und Ex19del-Mutation (36).

Andererseits wirkt die Zweikomponenten-Chemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin zytotoxisch auf tumorständige, von Beginn an vorhandene, TKI-insensitive Zellpopulationen, die zum Tumorwachstum beitragen bzw. eine Krankheitsprogression bedingen können und führt zudem zu einer Verzögerung der Entwicklung von Resistenzen. Eine platinhaltige Chemotherapie kann die tumorspezifische Immunantwort und somit die Gesamtwirkung der Therapie verstärken (73). In der klinischen Phase II-Studie OPAL konnte bereits die gute Wirksamkeit im Sinne des Progressionsfreien Überlebens und der Ansprechrate durch eine Kombination von Osimertinib mit einer platinhaltigen Chemotherapie und Pemetrexed gezeigt werden (84). Außerdem kann die frühe Gabe der Kombinationstherapie, während der Erstlinientherapie unter der Berücksichtigung des Gesundheitszustandes der Patient:innen, für die Therapie strategisch sinnvoll sein, da einer Heterogenität des Tumors so frühzeitig begegnet wird (85).

Für Patient:innen mit einer schlechteren Prognose wie z.B. mit ZNS-Metastasen zum Diagnosezeitpunkt sowie bei L858R-Mutation des EGFR (36, 56, 86, 87) stellt die Kombinationstherapie eine weitere Therapieoption dar. Osimertinib ist durch seine ZNS-Gängigkeit in der Lage, das Wachstum von ZNS-Metastasen am Zielort zu verhindern bzw. zu verlangsamen (38, 64, 66). Außerdem zeigen klinische Studien, dass die Blut-Hirn-Schranke beim Vorhandensein von ZNS-Metastasen beschädigt sein kann, wodurch platinhaltige Chemotherapeutika diese leichter überwinden und somit eine zusätzliche Aktivität gegen ZNS-Metastasen aufweisen können (88, 89).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Für Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR steht mit der Kombinationstherapie aus Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin somit eine intensivierete Therapieoption in der Erstlinie zur Verfügung. Dies trägt entscheidend dazu bei, den therapeutischen Bedarf sowie derzeit bestehende Therapielücken bei der Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung zu decken.

## 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 <sup>a</sup>
TAGRISSO® ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	nein	28.06.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 beruhen auf der Fachinformation von TAGRISSO® (Stand: Juni 2024) (1).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

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

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

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

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 beruhen auf der Fachinformation von TAGRISSO<sup>®</sup> (Stand: Juni 2024) (1).



### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

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

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024]. 2024.
2. Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. Signalling by receptor tyrosine kinases. Annual review of biochemistry. 1993;62:453-81.
3. van der Geer P, Hunter T, Lindberg RA. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. Annual review of cell biology. 1994;10:251-337.
4. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. Endocrine-related cancer. 2001;8(1):11-31.
5. Garrett TP, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, et al. Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor alpha. Cell. 2002;110(6):763-73.
6. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell. 2010;141(7):1117-34.
7. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, Fukai S, Yamanaka M, Kim JH, et al. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. Cell. 2002;110(6):775-87.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

8. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001;411(6835):355-65.
9. Torti D, Trusolino L. Oncogene addiction as a foundational rationale for targeted anti-cancer therapy: promises and perils. *EMBO molecular medicine*. 2011;3(11):623-36.
10. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009;28 Suppl 1:S24-31.
11. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, Barron D, Chakravarty D, Gao J, et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer discovery*. 2017;7(6):596-609.
12. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(3):169-81.
13. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *British journal of cancer*. 2013;109(7):1821-8.
14. Graham RP, Treece AL, Lindeman NI, Vasalos P, Shan M, Jennings LJ, et al. Worldwide Frequency of Commonly Detected EGFR Mutations. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(2):163-7.
15. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(25):2380-8.
16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(10):947-57.
17. Passaro A, Mok T, Peters S, Popat S, Ahn MJ, de Marinis F. Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non Exon 20 Insertions, EGFR Mutations. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2021;16(5):764-73.
18. Wang J, Li X, Xue X, Ou Q, Wu X, Liang Y, et al. Clinical outcomes of EGFR kinase domain duplication to targeted therapies in NSCLC. *Int J Cancer*. 2019;144(11):2677-82.
19. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1288-96.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

20. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, Nanni-Metellus I, Lacave R, Lacroix L, et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(1):126-31.
21. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2006;66(16):7854-8.
22. Pennock S, Wang Z. Stimulation of cell proliferation by endosomal epidermal growth factor receptor as revealed through two distinct phases of signaling. *Mol Cell Biol*. 2003;23(16):5803-15.
23. Red Brewer M, Yun CH, Lai D, Lemmon MA, Eck MJ, Pao W. Mechanism for activation of mutated epidermal growth factor receptors in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(38):E3595-604.
24. Shan Y, Eastwood MP, Zhang X, Kim ET, Arkhipov A, Dror RO, et al. Oncogenic mutations counteract intrinsic disorder in the EGFR kinase and promote receptor dimerization. *Cell*. 2012;149(4):860-70.
25. Kosaka T, Yamaki E, Mogi A, Kuwano H. Mechanisms of resistance to EGFR TKIs and development of a new generation of drugs in non-small-cell lung cancer. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2011;2011:165214.
26. Lampaki S, Lazaridis G, Zarogoulidis K, Kioumis I, Papaiwannou A, Tsirgogianni K, et al. Defining the role of tyrosine kinase inhibitors in early stage non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer*. 2015;6(6):568-74.
27. Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a review. *Onkologie*. 2013;36(9):510-8.
28. Matikas A, Mistriotis D, Georgoulis V, Kotsakis A. Current and Future Approaches in the Management of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Resistance to EGFR TKIs. *Clinical lung cancer*. 2015;16(4):252-61.
29. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):121-8.
30. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):239-46.

31. Sebastian M, Schmittel A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*. 2014;23(131):92-105.
32. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327-34.
33. Wu YL, Zhou C, Hu C-P, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15\_suppl):8016.
34. Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(9):1883-9.
35. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(8):735-42.
36. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
37. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
38. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;JCO2018783118.
39. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014;4(9):1046-61.
40. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689-99.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

41. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-40.
42. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report TAGRISSO<sup>®</sup>. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0019. 2018.
43. Ji J, Aredo JV, Piper-Vallillo A, Huppert L, Rotow JK, Husain H, et al. Osimertinib in NSCLC With Atypical EGFR-Activating Mutations: A Retrospective Multicenter Study. *JTO Clinical and Research Reports.* 2023;4(3).
44. Carey KD, Garton AJ, Romero MS, Kahler J, Thomson S, Ross S, et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res.* 2006;66(16):8163-71.
45. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020;61:167-79.
46. Yosaatmadja Y, Silva S, Dickson JM, Patterson AV, Smaill JB, Flanagan JU, et al. Binding mode of the breakthrough inhibitor AZD9291 to epidermal growth factor receptor revealed. *Journal of Structural Biology.* 2015;192(3):539-44.
47. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten (Gefitinib) [Stand: Juli 2022]. 2022.
48. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF<sup>®</sup> Filmtabletten (Afatinib) [Stand: Juni 2023]. 2023.
49. Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, Links M, Bray V, Gralla RJ, et al. Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2017;12(4):633-43.
50. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, Ballard P, Bethel PA, Box MR, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *Journal of medicinal chemistry.* 2014;57(20):8249-67.
51. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva<sup>®</sup> (Erlotinib) [Stand: März 2023]. 2023.
52. Ward RA, Anderton MJ, Ashton S, Bethel PA, Box M, Butterworth S, et al. Structure- and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Journal of medicinal chemistry.* 2013;56(17):7025-48.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

53. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(20):5130-40.
54. Vishwanathan K, Varrone A, Varnas K, Jucaite A, Cselenyi Z, Johnstrom P, et al. Abstract CT013: Osimertinib displays high brain exposure in healthy subjects with intact blood-brain barrier: a microdose positron emission tomography (PET) study with <sup>11</sup>C-labelled osimertinib. AACR Annual Meeting 2018. 2018.
55. Han G, Bi J, Tan W, Wei X, Wang X, Ying X, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? *Oncotarget*. 2016;7(35):56998-7010.
56. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):108-11.
57. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, Kern I, Sadikov A, Cufer T. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol*. 2014;48(2):173-83.
58. Agarwal S, Sane R, Gallardo JL, Ohlfest JR, Elmquist WF. Distribution of gefitinib to the brain is limited by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated active efflux. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2010;334(1):147-55.
59. de Vries NA, Buckle T, Zhao J, Beijnen JH, Schellens JH, van Tellingen O. Restricted brain penetration of the tyrosine kinase inhibitor erlotinib due to the drug transporters P-gp and BCRP. *Investigational new drugs*. 2012;30(2):443-9.
60. European Medicines Agency (EMA). Giotrif: EPAR - Product Information. EMEA/H/C/002280. 2021.
61. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;54:122-31.
62. Goss G, Tsai C-M, Shepherd F, Ahn M-J, Bazhenova L, Crinò L, et al. MA16.11 CNS Response to Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced NSCLC: Pooled Data from Two Phase II Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(1):S440-S1.
63. Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo Dols MA, Cho EK, et al. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFR<sup>m</sup>)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLAURA study. *Annals of oncology Conference: 3rd european society for medical oncology asia congress, ESMO*. 2017;28(Supplement 10):x189.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

64. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(26):2702-9.
65. Yang JCH, Kim SW, Kim DW, Lee JS, Cho BC, Ahn JS, et al. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(6):538-47.
66. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(10):1830-40.
67. Seacross Pharma (Europe) Limited. Fachinformation Pemetrexed Seacross 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2023]. 2023.
68. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res*. 1997;57(6):1116-23.
69. Bendalis GmbH. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml [Stand: Januar 2023]. 2023.
70. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp<sup>®</sup> 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2023]. 2023.
71. Rottenberg S, Disler C, Perego P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nature reviews Cancer*. 2021;21(1):37-50.
72. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(4):307-20.
73. de Biasi AR, Villena-Vargas J, Adusumilli PS. Cisplatin-induced antitumor immunomodulation: a review of preclinical and clinical evidence. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(21):5384-91.
74. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(7):756-63.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

75. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3543-51.
76. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(14):2636-44.
77. Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, Neville A, Rusthoven J, Johnson RD, et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer*. 2001;92(3):595-600.
78. Manegold C, Gatzemeier U, von Pawel J, Pirker R, Malayeri R, Blatter J, et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA) and cisplatin: a multicenter phase II trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2000;11(4):435-40.
79. Cheng Y, Murakami H, Yang PC, He J, Nakagawa K, Kang JH, et al. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(27):3258-66.
80. Nakamura A, Inoue A, Morita S, Hosomi Y, Kato T, Fukuhara T, et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15\_suppl):9005-.
81. Yoshimura N, Kudoh S, Mitsuoka S, Yoshimoto N, Oka T, Nakai T, et al. Phase II study of a combination regimen of gefitinib and pemetrexed as first-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring a sensitive EGFR mutation. *Lung Cancer*. 2015;90(1):65-70.
82. Han B, Jin B, Chu T, Niu Y, Dong Y, Xu J, et al. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: A randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1249-56.
83. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2024*. 2024.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

84. Saito R, Sugawara S, Ko R, Azuma K, Morita R, Maemondo M, et al. Phase 2 study of osimertinib in combination with platinum and pemetrexed in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: The OPAL Study. *European journal of cancer*. 2023;185:83-93.
85. Passaro A, Malapelle U, Del Re M, Attili I, Russo A, Guerini-Rocco E, et al. Understanding EGFR heterogeneity in lung cancer. *ESMO Open*. 2020;5(5):e000919.
86. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*. 2016;107(9):1179-86.
87. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:139-62.
88. Ye LY, Sun LX, Zhong XH, Chen XS, Hu S, Xu RR, et al. The structure of blood-tumor barrier and distribution of chemotherapeutic drugs in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):556.
89. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(6):716-22.