

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Ceritinib (Zykadia<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.09.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
2.1  Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1  Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2  Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2  Zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.1  Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2  Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3  Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4  Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Präparate mit Zulassung für die Indikation Lungenkarzinom: Information gemäß der aktuell gültigen Fachinformation .....	7
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der für die Nutzenbewertung relevanten Chemotherapeutika.....	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**No table of figures entries found.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
GARFT	Glycinamid-Ribonucleotidformyltransferase
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration
IHC	Immunhistochemie
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PD-1	Programmed Death-1
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic Acid
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TS	Thymidylatsynthase
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ceritinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Zykadia<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE28</b>

*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
11095759	EU/1/15/999/001	150 mg	150 (3 x 50) Hartkapseln
11095765 (Klinikpackung)*	EU/1/15/999/002	150 mg	40 Hartkapseln
* außer Handel			

### 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.*

Ceritinib (Zykadia®) ist ein oraler, selektiver Inhibitor der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK). Seit Mai 2015 ist Ceritinib zur Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) zugelassen (1). Bei dem Protein handelt es sich um eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört und im normalen, adulten Lungengewebe nicht exprimiert wird (2-4). Bei circa 2-7% der NSCLC-Patienten finden sich Genumlagerungen, die das ALK-Gen involvieren und zur Expression onkogener Fusionsproteine führen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1) (5;6). Als Folge dessen kommt es zur konstitutiven Aktivierung der Kinase-Funktion des Proteins, was wiederum in der Dysregulation der nachgeschalteten onkogenen Signalwege und schließlich in der unkontrollierten Expansion der Tumorzellen resultiert (4;6). Durch die selektive Inhibition von ALK wirkt Ceritinib gezielt der Überaktivierung der ALK-abhängigen Signaltransduktion entgegen und hemmt so spezifisch Wachstum und Proliferation von Tumorzellen mit onkogenen ALK-Mutationen (1;4).

Wie das bereits seit 2012 zugelassene Crizotinib ist Ceritinib ein ATP-kompetitiver Inhibitor der ALK-Proteinkinase (7), allerdings erlaubt die chemische Struktur des Moleküls eine verbesserte Interaktion mit dem ALK-Protein, wodurch auch eine potenzielle Störung der Interaktion durch das Auftreten resistenz-vermittelnder Mutationen reduziert wird (8;9). Tatsächlich wirkt Ceritinib in enzymatischen Assays 20-fach stärker auf ALK als Crizotinib (9). Darüber hinaus ist Ceritinib auch gegenüber den Crizotinib-resistenten ALK-Mutanten L1196M, G1269A, S1206Y und I1171T aktiv (9). Dementsprechend zeigte Ceritinib in präklinischen Untersuchungen eine ausgeprägte Wirksamkeit sowohl auf Crizotinib-sensitive als auch auf Crizotinib-resistente Tumore (9;10). Aufgrund der optimierten Wirksamkeit des Medikaments wird Ceritinib als ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor der „zweiten Generation“ bezeichnet.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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.*

Neben Ceritinib sind zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (Tabelle 2-3): Afatinib, Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin (1;11-30). Gemäß der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist außerdem Carboplatin zur palliativen Behandlung des NSCLC verordnungsfähig (31). Da Lungenkarzinome mit ALK-Mutation in der Regel einen negativen EGFR-Mutationsstatus sowie eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, kommt eine Therapie mit EGFR-Inhibitoren (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib) für Patienten im Indikationsgebiet von Ceritinib nicht in Betracht (32;33). Auch Bevacizumab, Gemcitabin und Necitumumab sind für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant, da sie ausschließlich eine Zulassung für die Erstlinientherapie des NSCLC besitzen.

Tabelle 2-3: Präparate mit Zulassung für die Indikation Lungenkarzinom: Information gemäß der aktuell gültigen Fachinformation

Wirkstoff	Zugelassenes Anwendungsgebiet
<b>Chemotherapeutika</b>	
<b>Carboplatin</b> *	Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
<b>Cisplatin</b>	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
<b>Docetaxel</b>	Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
<b>Etoposid</b>	Kombinationstherapie folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%).
<b>Gemcitabin</b>	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
<b>Ifosfamid</b>	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
<b>Mitomycin</b>	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Paclitaxel</b>	Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
<b>Pemetrexed</b>	ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
<b>Vindesin</b>	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).
<b>Vinorelbin</b>	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
<b>Proteinkinase-Inhibitoren</b>	
<b>Afatinib</b>	Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> <li>- EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</li> <li>- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.</li> </ul>
<b>Crizotinib</b>	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).
<b>Erlotinib</b>	Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.
<b>Gefitinib</b>	Iressa® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.
<b>Nintedanib</b>	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Osimertinib</b>	TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).
<b>Antikörper</b>	
<b>Bevacizumab</b>	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
<b>Necitumumab</b>	Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin-und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.
<b>Nivolumab</b>	OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
<b>Pembrolizumab</b>	KEYTRUDA ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.
<b>Ramucirumab</b>	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.
<p>* Carboplatin besitzt in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC. Aufgrund der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist es jedoch zur palliativen Behandlung des NSCLC im Sinne eines „Off-Label-Use“ verordnungsfähig (31). Aus diesem Grund – und wegen seines hohen Stellenwertes im deutschen Versorgungsalltag – wird es hier dennoch aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor; IHC, Immunhistochemie; NSCLC, Non-small cell lung cancer; TK, Tyrosinkinase; TKI, Tyrosinkinase-Inhibitor</p>	

**Gegenüberstellung der Wirkmechanismen der zugelassenen Wirkstoffe**Crizotinib

Ähnlich wie Ceritinib ist auch **Crizotinib** ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der die Aktivität der ALK-Proteinkinase hemmt und so das Wachstum ALK-positiver Tumoren blockiert (4). Im Gegensatz zu Crizotinib zeichnet sich Ceritinib jedoch durch eine höhere Bindungsaffinität und eine verbesserte Selektivität aus (8). In enzymatischen Assays blockiert Ceritinib die Aktivität der ALK-Tyrosinkinase mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 0,15 nM und erwies sich damit als 20-fach potenter als Crizotinib (IC<sub>50</sub>-Wert von Crizotinib: 3 nM) (9). Im Gegensatz zu Crizotinib inhibiert Ceritinib außerdem nicht die Kinaseaktivität von c-MET (8;10).

Unter Ceritinib können außerdem auch bei Patienten mit Resistenz gegenüber Crizotinib hohe Remissionsraten erzielt werden (9;34;35). Eine solche Resistenz manifestiert sich meist innerhalb der ersten 12 Monate nach Behandlungsbeginn, wobei Punktmutationen in der Kinase-

domäne des Proteins bzw. eine Amplifikation des ALK-Genlokus häufige Ursachen darstellen (36;37). Durch die Mutationen wird die Interaktion mit Crizotinib beeinträchtigt, so dass eine adäquate Hemmung der Kinase durch Crizotinib unmöglich wird oder nur durch wesentlich höhere Medikamentenspiegel erreicht werden kann (36;37). Aufgrund seiner unterschiedlichen chemischen Struktur sowie der höheren Affinität für ALK ist Ceritinib dazu in der Lage, die Mehrzahl der Mutationen zu überwinden, die eine Resistenz gegenüber der Behandlung mit Crizotinib verursachen (9).

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass sich eine Tumorprogression unter Crizotinib – vermutlich bedingt durch die limitierte Liquorpenetration des Moleküls (38;39) – bevorzugt im Gehirn manifestiert (40-43). Dagegen ist Ceritinib dazu in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und so therapeutisch relevante Konzentrationen im Liquor zu erreichen (44). Dementsprechend profitieren Patienten mit Hirnmetastasen von der Ceritinib-Therapie mit hohen intrakraniellen Ansprechraten (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

### Chemotherapeutika

Als weitere Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC kommen verschiedene **Chemotherapeutika** in Betracht, die alleine oder in Kombination eingesetzt werden können. Dabei werden Medikamente folgender Klassen unterschieden: Platin-haltige Verbindungen (Cisplatin, Carboplatin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), Vincaalkaloide (Vinorelbin, Vindesin), Folsäureanaloga (Pemetrexed), Alkylantien (Ifosfamid), Podophyllotoxine-Derivate (Etoposid) sowie zytotoxische Antibiotika (Mitomycin). Die genauen Wirkmechanismen der eingesetzten Substanzen differieren dabei (siehe Tabelle 2-4), allen ist jedoch gemeinsam, dass sie über unspezifische Mechanismen in Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge eingreifen und so die Proliferation von Zellen hemmen bzw. deren Apoptose induzieren. Aufgrund ihrer bevorzugten Wirkung auf proliferierende Zellen greifen Zytostatika allerdings nicht nur Tumorzellen sondern auch verschiedene regenerative Gewebe an, was zu den vielfältigen Nebenwirkungen einer Chemotherapie führt (45;46).

### Angiogenese-Hemmer

Mit Nintedanib und Ramucirumab stehen außerdem zwei Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC zur Verfügung, deren Wirkmechanismus auf der Hemmung der Tumorangiogenese beruht. **Nintedanib** gehört wie Ceritinib zur Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Anders als Ceritinib wirkt es aber nicht auf das ALK-Protein, sondern hemmt die Kinase-Aktivität der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), PDGFR (Platelet-derived Growth Factor Receptor) und FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) (23). Bei **Ramucirumab** handelt es sich um einen humanen Antikörper, der spezifisch an den VEGFR-2 bindet und so die Liganden-stimulierte Aktivierung des Rezeptors

durch vaskuläre Wachstumsfaktoren verhindert (28). Durch die beschriebenen Mechanismen interferieren die beiden Wirkstoffe mit der intrazellulären Signalübertragung, die Proliferation und Überleben von Endothelzellen bzw. von perivaskulären Zellen reguliert. Als Folge dessen werden Bildung und Erhalt des Tumorgefäßsystems beeinträchtigt, was schließlich in der Hemmung des Tumorwachstums resultiert (23;28).

#### Immun-Checkpoint-Inhibitoren

**Nivolumab** und **Pembrolizumab** sind monoklonale Antikörper, die zu einer neuen Klasse von Wirkstoffen, den Immun-Checkpoint-Inhibitoren, gehören und an den auf T-Zellen exprimierten Programmed Death-1-(PD-1)-Rezeptor binden (24;30). Als negativer Regulator der T-Zellaktivität ist der Rezeptor an der Kontrolle der T-Zellreaktion beteiligt und verhindert so die Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen (Checkpoint-Inhibition) (47;48). Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch auf Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors gefunden werden, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokin-Ausschüttung. Durch Blockade der Bindung des PD-1-Rezeptors an die Liganden PD-L1 und PD-L2 verstärken Nivolumab und Pembrolizumab die T-Zellreaktion und verbessern somit die Tumorabwehrreaktion durch das Immunsystem (24;30).

#### Zusammenfassung

Mit Ausnahme von Crizotinib unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Ceritinib somit von dem aller anderen für die Indikation zugelassenen Medikamente. Während Ceritinib direkt, zielgerichtet und selektiv auf Tumorzellen wirkt, die das ALK-Onkoprotein exprimieren, greifen diese entweder unspezifisch alle proliferierenden Zellen an (Chemotherapeutika) oder vermitteln ihre Wirkung indirekt über die Hemmung der Tumorangiogenese (Angiogenese-Hemmer) bzw. die gegen den Tumor gerichtete Immunreaktion (Immun-Checkpoint-Inhibitoren). Wie Ceritinib hemmt zwar auch Crizotinib die ALK-Proteinkinase, Ceritinib zeichnet sich aber aufgrund der optimierten Interaktion mit dem Protein durch eine höhere Bindungsaffinität sowie eine verbesserte Selektivität aus. Da die Bindungseigenschaften von Ceritinib aufgrund der stärkeren Bindung an das ALK-Protein weniger anfällig gegenüber resistenz-vermittelnden Mutationen sind, kann Ceritinib auch nach Versagen einer vorangegangenen Crizotinib-Behandlung eingesetzt werden. Im Gegensatz zu Crizotinib und den meisten Chemotherapeutika erreicht Ceritinib außerdem klinisch relevante Konzentrationen im Liquor. Dementsprechend kann unter der Therapie mit Ceritinib ein gutes Ansprechen von Hirnläsionen erzielt werden, die insbesondere nach Progression unter Crizotinib bei vielen Patienten diagnostiziert werden (42).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der für die Nutzenbewertung relevanten Chemotherapeutika

Wirkstoff	Wirkmechanismus
<b>Carboplatin*</b>	Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytozid. Seine zytozide Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und –Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion der DNA (49).
<b>Cisplatin</b>	Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die ein Schwermetall enthält [cis-Diammin-dichloridoplatin(II)]. Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge. Die Protein- und RNA-Synthese werden in geringerem Umfang gehemmt. 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 alkylirender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. 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 (13).
<b>Docetaxel</b>	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 (15).
<b>Etoposid</b>	Etoposid wirkt antineoplastisch und zytozid. Es entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase. Seine Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen durch Interaktion mit dem DNA-Reparaturenzym Topoisomerase II und/oder intrazellulärer Bildung freier Radikale; die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst (17).
<b>Ifosfamid</b>	Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNA. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNA. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht Zellzyklusphasen-spezifisch (20).
<b>Mitomycin</b>	Mitomycin ist ein aus <i>Streptomyces caespitosus</i> isoliertes Antibiotikum mit antineoplastischer Wirkung. Der Wirkungsmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNA (weniger RNA) mit entsprechender Hemmung der DNA-Synthese. Der Grad der DNA-Schädigung korreliert mit dem klinischen Effekt und ist in resistenten Zellen geringer als in sensiblen. Wie bei anderen Alkylanzien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase (G0) des Zellzyklus befinden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNA-Brüchen führen (21).
<b>Paclitaxel</b>	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 (26).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Pemetrexed</b>	Pemetrexed ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. <i>In-vitro</i> -Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamid-Ribonucleotidformyltransferase (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 Folylpolylglutamatsynthase 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 (27).
<b>Vindesin</b>	Vindesin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vincaalkaloide. Vindesin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt (50).
<b>Vinorelbin</b>	Vinorelbin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vincaalkaloide. Vinorelbin hemmt die Tubulinpolymerisation und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli, die axonalen Mikrotubuli werden nur bei hohen Konzentrationen beeinflusst. Die Induktion der Tubulinspiralisierung ist geringer als die unter Vincristin. Vinorelbin blockiert die Mitose in der G2-M-Phase und löst den Zelltod in der Interphase oder bei der nachfolgenden Mitose aus (29).
<p>* Carboplatin besitzt in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC. Aufgrund der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist es jedoch zur palliativen Behandlung des NSCLC im Sinne eines „Off-Label-Use“ verordnungsfähig (31). Aus diesem Grund – und wegen seines hohen Stellenwertes im deutschen Versorgungsalltag – wird es hier dennoch aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: DHFR, Dihydrofolatreduktase; DNA, Deoxyribonucleic Acid; GARFT, Glycinamid-Ribonucleotidformyltransferase; NSCLC, Non-small cell lung cancer; RNA, Ribonucleic Acid; TS, Thymidylatsynthase</p>	

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	nein	06.05.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-5 wurden der Fachinformation zu Ceritinib entnommen (1).

### 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 2-6 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 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

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

Nicht zutreffend.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

Die verwendete Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „PubMed“ und einer Freihandsuche im Internet identifiziert. Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus von Ceritinib wurden der Fachinformation entnommen.

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

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

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: August 2015.
- (2) Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263:1281-4.
- (3) Morris SW, Naeve C, Mathew P, James PL, Kirstein MN, Cui X, et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene*. 1997;14:2175-88.
- (4) Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*. 2013;31:1105-11.
- (5) Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:828-60.
- (6) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561-6.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (7) Rothschild SI. Ceritinib-a second-generation ALK inhibitor overcoming resistance in ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(6):379-81.
- (8) Massarelli E, Papadimitrakopoulou V. Ceritinib for the treatment of late-stage (metastatic) non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(4):670-4.
- (9) Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4:662-73.
- (10) Marsilje TH, Pei W, Chen B, Lu W, Uno T, Jin Y, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulf onyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *J Med Chem.* 2013;56:5675-90.
- (11) Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Giotrif. Stand: März 2016.
- (12) Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin. Stand: Juni 2016.
- (13) HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Cisplatin-HAEMATO. Stand: Juni 2012.
- (14) Pfizer Limited. Fachinformation Xalkori. Stand: Mai 2016.
- (15) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Taxotere 20-160 mg. Stand: Mai 2016.
- (16) Roche Pharma AG. Fachinformation Tarceva. Stand: Januar 2016.
- (17) Ribosepharm. Fachinformation Riboposid. Stand: Februar 2014.
- (18) AstraZeneca GmbH. Fachinformation Iressa. Stand: September 2014.
- (19) Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi. Stand: März 2015.
- (20) Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan. Stand: Januar 2015.
- (21) Medac. Fachinformation Mitomycin 2 medac. Stand: März 2014.
- (22) Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Portrazza. Stand: Februar 2016.
- (23) Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Vargatef. Stand: März 2015.
- (24) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Opdivo. Stand: Mai 2016.
- (25) AstraZeneca GmbH. Fachinformation Tagrisso. Stand: März 2016.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (26) Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira. Stand: Dezember 2014.
- (27) Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta. Stand: Februar 2016.
- (28) Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza. Stand: Januar 2016.
- (29) Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarelbin. Stand: Oktober 2013.
- (30) Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Keytruda. Stand: Juli 2016.
- (31) Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf>. 2016 Jun 8.
- (32) Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):32-47.
- (33) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-061. 2014 Sep 26.
- (34) Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1189-97.
- (35) Mok T, Spigel D, Felip E, deMarinis F, Ahn M-J, Groen HJM, et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8059).
- (36) Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4:120ra17.
- (37) Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1472-82.
- (38) Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*. 2011;29:e443-5.
- (39) Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R, et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):e26-7.
- (40) Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12(7):429-39.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (41) Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e510-21.
- (42) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1011-9.
- (43) Gainor JF, Ou SH, Logan J, Borges LF, Shaw AT. The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(12):1570-3.
- (44) European Medicines Agency. Assessment Report Zykadia. Procedure No.: EMA/170114/2015. 2015 Feb 26.
- (45) American Cancer Society. Chemotherapy drugs: how they work. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002995-pdf.pdf>. Zugriff am 21.04.2016.
- (46) Payne S, Miles D. Mechanisms of anticancer drugs. Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery 7Ed: CRC Press; 2008. p. 34-46.
- (47) Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol.* 2006;90:297-339.
- (48) McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2013;2(5):662-73.
- (49) Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Hospira. Stand: November 2015.
- (50) Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca alkaloids. *Int J Prev Med.* 2013;4(11):1231-5.