

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.10.2018

# 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 .....	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**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: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimittel (Stand: 23.07.2018).....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	17

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2. .... 8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	Fluoropyridin (5-Fluorouracil)
ADCC	Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity (Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
DNA/DNS	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FdUMP	Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FUTP	Fluorouridintriphosphat
G0	Ruhephase
G <sub>2</sub> -Phase	Gap 2 Phase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HuMAb	Humaner monoklonaler Antikörper
IgG1	Immunglobulin G1
IgG4	Immunglobulin G4
KOF	Körperoberfläche
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitäts-komplex)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ml	Milliliter
M-Phase	Mitosis Phase (Mitosephase)
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat)
nm	Nanometer
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
RNA/RNS	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SCC	Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
SCCHN	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
TPS	Tumor Proportion Score
TS	Thymidilat-Synthase
z. B.	Zum Beispiel
z. T.	Zum Teil

## 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>	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“-[PD-1]-Antikörper)
<b>Handelsname:</b>	KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>ATC-Code:</b>	L01XC18
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PD-1: Programmed Cell Death 1	

## 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
10749880	EU/1/15/1024/001	50 mg (nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab)	1 Durchstechflasche mit 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
10749897	EU/1/15/1024/002	25 mg/ml (jeder ml des Konzentrats enthält 25 mg Pembrolizumab)	1 Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer

### 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.

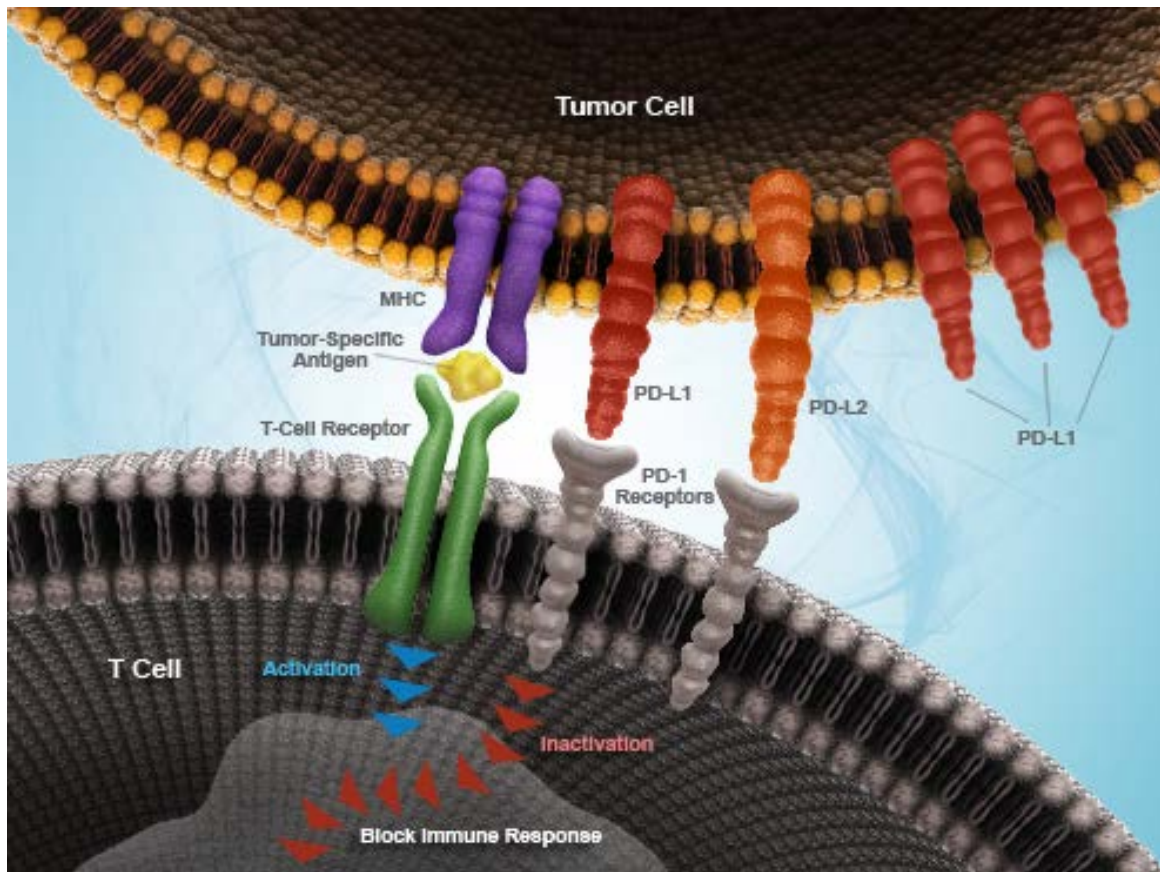
#### Wirkmechanismus von KEYTRUDA® (Pembrolizumab)

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (1, 2).

#### Die Rolle des PD-1-Rezeptors und seiner Liganden PD-L1 und PD-L2

Der PD-1-Rezeptor ist ein Rezeptor auf der Oberfläche der T-Zelle. Er supprimiert die Immunantwort und greift in verschiedene Regelmechanismen der Immunantwort ein (siehe Abbildung 1). Durch die Expression der Liganden PD-L1 und PD-L2 können auch Fibroblasten aus dem Tumorstroma und Tumorzellen selbst die Immunantwort auf den Tumor verändern (3).





MHC: Major Histocompatibility Complex

PD-1: Programmed Cell Death 1

PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2

Abbildung 1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2.

Quelle: (4)

Der PD-1-Rezeptor ist ein „Immun-Checkpoint“, den Tumorzellen zur Umgehung der Immunüberwachung nutzen können. Durch Expression der beiden Liganden PD-L1 und PD-L2 können Tumore die Immunreaktion über diesen Signalweg hemmen, da PD-L1 und PD-L2 an die PD-1-Rezeptoren der T-Zellen binden und so die T-Zellen inaktivieren (4-6).

Die Bindung von Pembrolizumab an den PD-1-Rezeptor blockiert die Bindung der Liganden PD-L1 und PD-L2 an den PD-1-Rezeptor und blockiert damit auch die negative Regulation der T-Zellaktivität. Dadurch bleibt die Tumorantigen-spezifische, zytotoxische T-Zelle aktiv (1, 2).

*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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**Begriffsklärung:** Im Folgenden bezieht sich der verwendete Begriff „Anwendungsbereich“ im weitesten Sinne auf „Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region“ und der Begriff „Anwendungsgebiet“ präzisiert auf „rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region“, während sich der verwendete Begriff „Indikation“ auf den für das beschriebene Produkt zugelassenen Wortlaut der jeweiligen Fachinformation bezieht.

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50%) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1) (1, 2).

Im Allgemeinen können für die Behandlung der Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region neben Chemotherapeutika und Arzneimittel aus dem Bereich der zielgerichteten Therapie bereits Immun-Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden (7-9).

Die bisherigen Ergebnisse zum Einsatz von PD-1-Antikörpern bei Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region, inklusive KEYTRUDA®, haben im palliativen Setting im Vergleich zur Standardtherapie zu einer Verlängerung des Überlebens geführt. Das Nebenwirkungsprofil zeigte im Gegensatz zu bisherigen Chemotherapien eine vergleichsweise gute Verträglichkeit (10-12).

Zur Behandlung von Patienten im Anwendungsbereich sind folgende in Tabelle 2-3 aufgeführte Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Es erfolgt eine Unterteilung in die Hauptgruppen Chemotherapien (I), Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie (II) und Antikörper (III).

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimittel (Stand: 23.07.2018)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
<b>Hauptgruppe I – Chemotherapien</b>			
Bleomycinsulfat (BLEO-cell®)	L01DC01	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals (...)</li> </ul>	(13)
Carboplatin (CARBOPLATIN ONKOVIS)	L01XA02	CARBOPLATIN ONKOVIS Infusionslösung ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches</li> </ul>	(14)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Cisplatin (CISPLATIN ACCORD)	L01XA01	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (...)</li> <li>• fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich</li> <li>• (...)</li> </ul>	(15)
Docetaxel (TAXCEUS®)	L01DB01	Kopf-Hals-Karzinome: TAXCEUS ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals Bereich angezeigt.	(16)
5-Fluorouracil (BENDA-5 FU)	L01BC02	Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei nicht vorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren</li> <li>• Bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung</li> </ul>	(17)
Methotrexat (METHOTREXAT „LEDERLE“)	L01BA01	Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100 - 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (...)</li> <li>• Karzinome im Kopf-Hals-Bereich <ul style="list-style-type: none"> <li>– zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven</li> </ul> </li> <li>• (...)</li> </ul>	(18)
Mitomycin (MITOMYCIN MEDAC)	L01DC03	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: (...) <ul style="list-style-type: none"> <li>• fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren</li> </ul>	(19)
<b>Hauptgruppe II – Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie</b>			
Temoporfin (FOSCAN®)	L01XD05	FOSCAN wird angewendet in der palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich nach Versagen vorangegangener Therapien und bei ihrer Nichteignung für Strahlentherapie, operative Entfernung oder systemische Chemotherapie.	(20)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
<b>Hauptgruppe III – Antikörper</b>			
Cetuximab (ERBITUX®)	L01XC06	ERBITUX ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung,</li> <li>• in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung.</li> </ul>	(21)
Nivolumab (OPDIVO®)	L01XC12	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	(8)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; KOF: Körperoberfläche; SCC: Squamous Cell Carcinoma; SCCHN: Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck			

Die Wirkmechanismen aller Arzneimittel in den Hauptgruppen I, II und III, mit Ausnahme von OPDIVO® (Nivolumab), unterscheiden sich grundlegend von KEYTRUDA® (Pembrolizumab).

Neben KEYTRUDA® zählt auch OPDIVO® zu den monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörpern. Die Antikörper wurden unabhängig voneinander von unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen entwickelt und sind bzgl. des selektierten Klons ihrer jeweiligen Zelllinie anderen Ursprungs. Demzufolge haben beide Antikörper eine unterschiedliche molekulare Struktur, was zu unterschiedlichen Eigenschaften (z. B. Bindungsaffinität, molekulare Bindungsstelle) führen kann. Obwohl die Wirkmechanismen prinzipiell gleich sind, da beide Antikörper das gleiche biologische Target haben, können sich infolgedessen Unterschiede im klinischen Profil ergeben.

### **Beschreibung der Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 dargestellten in Deutschland im Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimittel**

Die folgenden Textabschnitte wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

#### **Hauptgruppe I – Chemotherapien**

##### ***Bleomycinsulfat***

Bleomycin vermag die Replikation von Säugerzellen, aber auch von Viren und Bakterien zu hemmen. Es entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch eine spezifische Bindung an DNS, wobei es zu Einzelstrangbrüchen, in höheren Konzentrationen auch zu Doppelstrangbrüchen

führt. Hierbei wirkt Bleomycin als Endonuklease. Die Hemmung der DNS-Synthese ist deutlich stärker als die der RNS-Synthese. Die höchste Empfindlichkeit haben Zellen in der G<sub>2</sub>- und M-Phase des Zellzyklus.

Eine Inaktivierung von Bleomycin kann durch Hydrolasen, aber auch verschiedene niedrigmolekulare Eiweißfraktionen erfolgen. Der enzymatische Abbau von Bleomycin erfolgt im Wesentlichen im Plasma, in der Leber und in anderen Organen sowie in geringerem Maße in der Haut und in der Lunge. Daher korreliert die selektive Organtoxizität von Bleomycin möglicherweise mit dem betreffenden Gehalt an Bleomycin-Hydrolase in entsprechenden Geweben. Plattenepithelzellen, in denen nur eine geringe Bleomycin-Hydrolyse stattfindet, sind sehr empfindlich für Bleomycin.

Stärker differenzierte Tumoren reagieren in der Regel besser als anaplastische (13).

### ***Carboplatin***

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 (14).

### ***Cisplatin***

Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die ein Schwermetall enthält [cis-Diammindichloridoplatin(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 alkylierender 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 (15).

### ***Docetaxel***

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.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist (16).

### ***5-Fluorouracil***

BENDA-5 FU ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches, fluoriertes Pyrimidinderivat. Intrazellulär entstehen die aktiven Metaboliten Fluorouridin-Triphosphat (FUTP) und Fluordesoxyuridin-Monophosphat (FdUMP).

Diskutiert werden zumindest drei Wirkmechanismen: FUTP wird in RNA eingebaut und beeinträchtigt so die Proteinsynthese. Substrathemmung der Thymidilatsynthetase (Substrat: FdUMP mit deutlich höherer Affinität zur Thymidilatsynthetase als das natürliche Substrat Desoxyuridinmonophosphat) führt zum sog. „Thyminarmen Zustand“ mit besonders ausgeprägten Wirkungen auf sich rasch teilende Zellen. Außerdem wird FdUMP nach Phosphorylierung zum Triphosphat als „falsches Nukleotid“ in DNA eingebaut und führt zu Strangbrüchen.

Zur biochemischen Modulation von Fluoropyridin (5-FU) wird auch häufig Calciumfolinat genutzt, um dessen zytotoxische Aktivität zu erhöhen. 5-FU hemmt die Thymidilat-Synthase (TS), ein Schlüsselenzym, das an der Pyrimidin-Biosynthese beteiligt ist, und Calciumfolinat verstärkt die Hemmung von TS durch die Erhöhung des intrazellulären Folatpools, was den 5-FU/TS-Komplex stabilisiert und dessen Aktivität erhöht (17).

### ***Methotrexat***

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es wird z. T. über ein aktives Transportsystem für reduzierte Folsäure in die Zelle aufgenommen und dort fest gebunden. Methotrexat hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit die DNS- und RNS-Synthese. Dihydrofolat muss durch dieses Enzym zu Tetrahydrofolat reduziert werden, bevor dieses als Carrier für C1-Gruppen bei der Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten verwendet werden kann. Daher bewirkt Methotrexat eine Akkumulation zellulärer Folate und hemmt die DNA-Synthese, die DNA-Reparatur und Zellnachbildung. Die Thymidylatsynthese wird durch extrazelluläre Konzentrationen an freiem Methotrexat ab  $10^{-8}$  mol/l und die Purinsynthese ab  $10^{-7}$  mol/l gehemmt. Die Affinität der Dihydrofolat-Reduktase zu Methotrexat ist erheblich größer als die Affinität zu Folsäure oder Dihydrofolsäure, sodass auch große Mengen an gleichzeitig zu Methotrexat gegebener Folsäure nicht die Effekte von Methotrexat umkehren. Außerdem scheint Methotrexat einen Anstieg an intrazellulärem Deoxyadenosintriphosphat zu verursachen, welches vermutlich die Ribonukleotidreduktion und die Polynukleotidligase, ein Enzym, das an der DNA-Synthese und -Reparatur beteiligt ist, hemmt.

Aktiv proliferierende Gewebe, wie maligne Zellen, das Knochenmark, fetale Zellen, Mund- und Darmmukosa, Spermatogonien sowie die Zellen der Harnblase, reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf diese Wirkung von Methotrexat (18).

### ***Mitomycin***

Das Antibiotikum Mitomycin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzienalkylierenden Wirkstoffe.

Mitomycin ist ein aus *Streptomyces caespitosus* isoliertes Antibiotikum mit antineoplastischer Wirkung. Es liegt in inaktiver Form vor. Die Aktivierung zu einem trifunktionellen Alkylans erfolgt rasch, entweder bei physiologischem pH in Anwesenheit von NADPH im Serum oder praktisch in allen Körperzellen intrazellulär mit Ausnahme des Cerebrums, da die Blut-Hirn-Schranke von Mitomycin nicht überwunden wird. Die 3 alkylierenden Radikale stammen je von einer Chinon-, einer Aziridin- und einer Urethangruppe. Der Wirkmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNS (weniger der RNS) mit entsprechender Hemmung der DNS-Synthese. Der Grad der DNS-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 DNS-Brüchen führen. Die Freisetzung von Peroxidradikalen wird mit dem organspezifischen Muster der Nebenwirkungen in Verbindung gebracht (19).

### **Hauptgruppe II – Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie**

#### ***Temoporfin***

Temoporfin ist ein photosensibilisierender Wirkstoff, der in der photodynamischen Tumorthherapie eingesetzt wird.

Nach intravenöser Anwendung wird die pharmakologische Aktivität durch Photoaktivierung von Temoporfin durch nicht-thermisches Licht bei 652 nm eingeleitet. Die therapeutische Wirkung wird durch Erzeugung stark reaktiver Sauerstoffprodukte vermittelt, wobei dieser Prozess von der intrazellulären Interaktion von Temoporfin mit Licht und Sauerstoff abhängig ist (20).

### **Hauptgruppe III – Antikörper**

#### ***Cetuximab***

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist.

EGFR-Signalwege sind an der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, des Ablaufs des Zellzyklus, der Angiogenese, Zellmigration sowie der zellulären Invasion bzw. Metastasierung beteiligt.

Cetuximab bindet an den EGFR mit einer ungefähr 5- bis 10fach höheren Affinität als endogene Liganden. Cetuximab blockiert die Bindung endogener EGFR-Liganden und hemmt dadurch die Funktion des Rezeptors. Es induziert die Internalisierung des EGFR und kann somit zu dessen Downregulierung führen. Außerdem kann Cetuximab gezielt zytotoxische Effektorzellen des Immunsystems auf die EGFR-exprimierenden Tumorzellen lenken und auf diese Weise die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) vermitteln.

Cetuximab bindet nicht an andere Rezeptoren der HER-Familie.

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Das vom Protoonkogen Ras (Rat Sarcoma) codierte Protein spielt eine zentrale, nachgeschaltete Rolle in der Signaltransduktionskette von EGFR. In Tumoren trägt die Aktivierung von Ras durch EGFR zur EGFR-vermittelten gesteigerten Proliferation, zum Zellüberleben sowie zur Produktion angiogenesefördernder Faktoren bei.

Ras ist eine der am häufigsten aktivierten Onkogenfamilien bei Krebserkrankungen des Menschen. Mutationen der Ras-Gene an bestimmten „Hotspots“ auf den Exons 2, 3 und 4 bewirken die konstitutive Aktivierung der Ras-Proteine, unabhängig von einer Signalwirkung durch EGFR (21).

***Nivolumab***

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den „Programmed Death“-1- (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums (8).

**2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete****2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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>
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 <sup>b</sup> ).	Nein	04.09.2018	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p><b>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation</b></p> <p><b>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</b></p> <p><u>Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC)</u></p> <p><u>KEYNOTE-040: Kontrollierte Studie bei Patienten mit HNSCC nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierter Therapie</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-040, einer multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden HNSCC bei Patienten mit Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie als Teil einer Induktions-, Begleit- oder adjuvanten Therapie und für die eine lokale Therapie mit kurativer Intention nicht in Frage kam, untersucht. (...)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungs begründeten Studie KEYNOTE 040 sind der Fachinformation zu entnehmen (1, 2).</p> <p>HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

MSD SHARP & DOHME 2018. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: September 2018 (1).

MSD SHARP & DOHME 2018. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: September 2018 (2).

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-055,

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region Stand: 10. November 2014 (22).

### 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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. <sup>a</sup>	27.01.2017

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.	02.05.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) $\geq 10$ exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	06.07.2018
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: 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.</p> <p>b: Im Rahmen einer Typ II Variation wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation “KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“, geändert.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; HL: Hodgkin-Lymphom; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.*

MSD SHARP & DOHME 2018. Fachinformation KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: September 2018 (1).

MSD SHARP & DOHME 2018. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: September 2018 (2).

### 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 und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Informationen zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und zu den Wirkmechanismen der verschiedenen Therapieansätze wurden der für Deutschland relevanten S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. [AWMF], S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“), der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) „Squamous cell carcinoma of the head and neck“, den jeweiligen Fachinformationen, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen 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. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
3. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. [Non-small cell lung cancer: news from immunotherapy]. Dtsch Med Wochenschr. 2015;140(5):329-33. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie.
4. MSD SHARP & DOHME. Discover the PD-1 pathway and its role in cancer. 2014 [19.02.2018]; Verfügbar unter: [http://www.mshealthnews.gr/newsletter/saved/oncology-july-15/wave-1/Discover\\_the\\_PD-1\\_pathway.pdf](http://www.mshealthnews.gr/newsletter/saved/oncology-july-15/wave-1/Discover_the_PD-1_pathway.pdf).
5. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". Version 2.0. 2012. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-1000LI\\_S3\\_Mundh%C3%B6hlenkarzinom\\_122012-122015-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-1000LI_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf). [Zugriff am: 23.07.2018]
8. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2018.
9. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v184-6.
10. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3838-45.
11. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-67.
12. Cohen EE, Harrington KJ, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. LBA45\_PR - Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Phase 3 KEYNOTE-040 trial. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl\_5).
13. STADAPharm GmbH. Fachinformation BLEO-cell® (Bleomycin) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Juli. 2017.
14. onkovis GmbH. Fachinformation Carboplatin onkovis (Carboplatin) 10 mg/ml Infusionslösung. Stand: November. 2016.
15. Accord Healthcare Limited. Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2015.
16. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation TAXCEUS® (Docetaxel) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2017.
17. Bendalis GmbH. Fachinformation BENDA-5 FU (5-Fluorouracil) 50 mg/ml. Stand: Mai. 2017.
18. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation METHOTREXAT „LEDERLE“ (Methotrexat) Lösung 25 mg/ 50 mg. Stand: März. 2018.
19. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation MITOMYCIN MEDAC (Mitomycin). Stand: Mai. 2016.
20. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels FOSCAN® (Temoporfin) 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: 11. November. 2016.
21. Merck KGaA. Fachinformation ERBITUX® (Cetuximab) 5 mg/ml Infusionslösung. Stand: Juni 2014.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-055

Pembrolizumab zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region. Stand: 10. November. 2014.