

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 2 B/C**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.03.2019

# 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>7</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	30
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	30
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	31
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	33
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	34

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Übersicht der zugelassenen Behandlungsoptionen mit Pembrolizumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit NSCLC .....	15
Tabelle 2-4: Übersichtstabelle der in Deutschland im spezifischen Anwendungsbereich „metastasierendes NSCLC ohne Vorbehandlung“ zugelassenen Arzneimittel (Stand: 04.02.2019).....	17
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	31
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	32

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 ..... 9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AKT	Serin/Threonin Kinase Akt
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRAF	Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
BV	Brentuximab Vedotin
c-Met	Rezeptor-Tyrosinkinase Met
CPS	Combined Positive Score
dCTP	Desoxynukleosidtriphosphat
dFdC	Gemcitabin (Difluordesoxycytidin)
dFdCDP/dFdCTP	Gemcitabin-Diphosphat/-Triphosphat
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EGFRm	EGFR mit aktivierenden Mutationen
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
ErbB-Familie	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
ERK	Extracellular-Signal Regulated Kinase
EU	Europäische Union
Flt-1	Fms-like Tyrosine Kinase 1
GARFT	Glycinamidribonucleotidformyltransferase
gp60	Glykoprotein 60
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Hepatocyte Growth Factor Receptor)
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)
HR	Hazard Ratio
Ig	Immunglobulin
IHC	Immunhistochemie
KDR	Kinase insert Domain Receptor
KI	Konfidenzintervall
LDT	Lab Developed Test
MEK	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
nab	Nanoparticle bound
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NPM	Nukleophosmin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase Ret
RNS	Ribonukleinsäure
RON	Recepteur-d'Origine-Nantais
ROS1	Proto-onkogene Tyrosinproteinkinase ROS
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SGB	Sozialgesetzbuch
SPARC	Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
STAT 3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TS	Thymidylatsynthase
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

## 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®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC18
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; PD-1: Programmed Cell Death 1	

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

### 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.*

Auf der Suche nach neuen effektiven Therapieoptionen beim Lungenkarzinom kommt der Immunonkologie und hier insbesondere der Inhibierung der Bindung von PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) an PD-1 (Programmed Cell Death 1) eine besondere Bedeutung zu (1).

#### Wirkmechanismus von Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 (Programmed Cell Death-Ligand 2) 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 (2, 3).

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

PD-1 ist ein Oberflächenrezeptor, der auf T-Zellen exprimiert wird (4, 5). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und PD-L2 (6), die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (2, 3). PD-1 und PD-L1/PD-L2 zählen zu den so genannten „Immun-Checkpoints“ (7, 8). Dabei handelt es sich um Signalwege – bestehend aus Rezeptoren und ihren Liganden – die physiologisch die Regulation des Ausmaßes und der Dauer der Immunreaktion zum Ziel haben, indem sie für die Regulation aktivierter T-Zellen verantwortlich sind. Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 führt zu einer

direkten Inhibierung der T-Zell-Aktivität (4, 5). Durch die Expression der Liganden PD-L1 und PD-L2 können also sowohl Tumorzellen selbst als auch Fibroblasten aus dem Tumorstroma die Immunantwort auf den Tumor verändern (9).

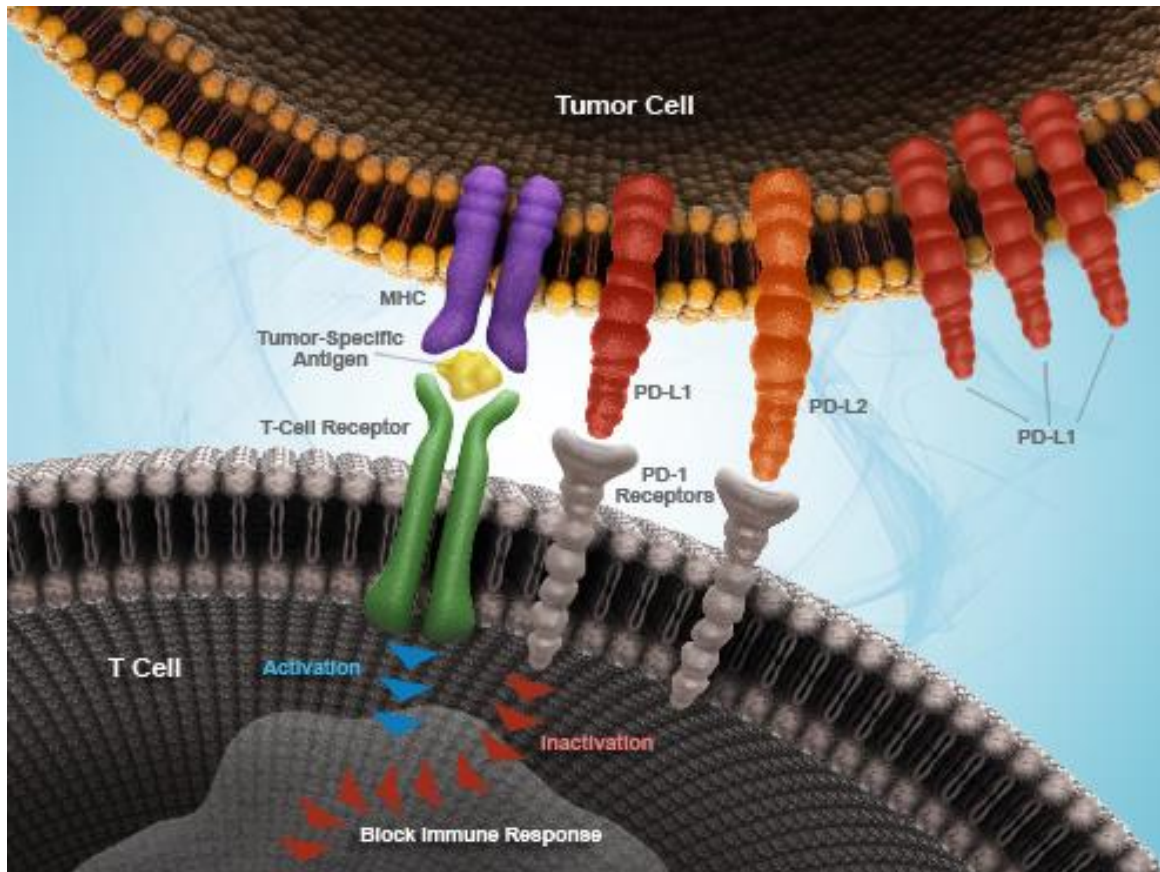


Abbildung 1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2

MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2

Quelle: (10)

Neuere Studienergebnisse identifizierten den PD-1/PD-L1-Checkpoint-Signalweg bei humanen Tumoren als einen kritischen Mechanismus zur Inhibierung der anti-tumoralen T-Zell-Aktivität (4). Verschiedene solide sowie hämatologische Tumoren, beispielsweise das Melanom, das Urothelkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, das primär mediastinale B-Zell-Lymphom, das Hodgkin Lymphom, sowie auch das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC), überexprimieren PD-L1 auf ihrer Oberfläche (11-13) und entgehen so der anti-tumoralen Immunantwort. Hauptsächlich durch die Expression von PD-L1, aber auch von PD-L2, ist der Tumor in der Lage, die Immunreaktion über den PD-1-Checkpoint-Signalweg zu hemmen, da PD-L1 und PD-L2 an die PD-1-Rezeptoren der T-Zellen binden und so die

T-Zelle inaktivieren (10, 14, 15). Bei ca. 66 % der NSCLC-Tumoren kann z. B. eine PD-L1-Expression nachgewiesen werden (16).

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde PD-L1 für Pembrolizumab beim fortgeschrittenen NSCLC als prädiktiver Biomarker prospektiv mitentwickelt. So konnte in einer Phase-I-Studie gezeigt werden, dass die PD-L1-Expression sowohl mit dem Ansprechen als auch mit dem Gesamtüberleben positiv korreliert (17).

Das labortechnische Verfahren zur PD-L1-Bestimmung ist die Immunhistochemie (IHC), die die Bindung diagnostischer Primärantikörper an die entsprechenden Antigene nutzt. Die IHC ist eine einfache, in der Breite seit langem gut etablierte Technik, die kostengünstig, flächendeckend und qualitativ hochwertig durchgeführt wird (18). Damit kann eine breite diagnostische Versorgung gewährleistet werden. Bereits in den ersten Beschreibungen des PD-1/PD-L1-Checkpoint-Signalwegs wurde PD-L1 mittels IHC bestimmt (11). Entsprechend dieser Erkenntnisse wurde die immunhistochemische Detektion von PD-L1 für verschiedene Tumoren weiterentwickelt, darunter auch für das NSCLC (19). Daraufhin wurden die immunhistochemischen Tests auf PD-L1 für das NSCLC standardisiert und validiert (20). Durchgeführt wird die IHC im pathologischen Labor, entweder mit kommerziell erhältlichen, in sich validierten Testsystemen oder mittels im pathologischen Labor erstellten und validierten Testverfahren, so genannter Lab Developed Tests (LDT; (18, 21-25)). Angegeben wird beim NSCLC der Anteil (Proportion) von immunhistochemisch positiv PD-L1 gefärbten Tumorzellen an der Gesamtmenge der Tumorzellen in Prozent (Tumor Proportion Score, TPS). In der KEYNOTE 001 Studie zu Pembrolizumab konnte prospektiv gezeigt werden, dass der prädiktive Wert von PD-L1 in Tumorzellen für den Einsatz von Pembrolizumab beim NSCLC durch die Hinzunahme von Immunzellen nicht erhöht werden kann (17). Der konsequenten Entwicklung der PD-L1-Immunhistochemie als Standardmethode und Standardtestverfahren für das NSCLC (18, 21-25) wird auch durch die Verankerung der Up-Front-Testung in der aktuellen S3-Leitlinie sowie der aktualisierten Leitlinie der DGHO zur Therapie des Lungenkarzinoms Rechnung getragen (26, 27).

Aktuell sind im allgemeinen Anwendungsbereich NSCLC weitere Arzneimittel mit anti-PD-1- sowie anti-PD-L1-Antikörpern als Wirkstoff zugelassen. Im Wirkmechanismus vergleichbar sind die anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab in ihrer Eigenschaft, an den PD-1-Rezeptor auf der T-Zelloberfläche zu binden. Im Gegensatz dazu binden Avelumab, Atezolizumab und Durvalumab als anti-PD-L1-Antikörper an PD-L1 auf der Tumorzelloberfläche.

Beide Wirkstoffe, d. h. Pembrolizumab und Nivolumab, sind monoklonale, humanisierte/humane anti-PD-1-Antikörper mit dem gleichen Wirkmechanismus. Beide Wirkstoffe wurden unabhängig voneinander von unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen entwickelt und sind bezüglich 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 (28, 29). Obwohl die Wirkmechanismen prinzipiell gleich sind, da

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

beide Wirkstoffe das gleiche biologische Target haben, könnten sich demzufolge Unterschiede im klinischen Profil ergeben. Eine Vergleichsstudie existiert bislang nicht.

*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.*

**Begriffsklärung:** Im Folgenden bezieht sich der verwendete Begriff „allgemeiner Anwendungsbereich“ auf „nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)“, der Begriff „spezifischer Anwendungsbereich“ auf „metastasierendes NSCLC ohne Vorbehandlung“ im weiteren Sinne. Der im Folgenden verwendete Begriff „Anwendungsgebiet“ bezieht sich auf den für das beschriebene Arzneimittel jeweils zugelassenen Wortlaut der Fachinformation (Indikation – im regulatorischen Sinne).

**Abgrenzung von Pembrolizumab zu anderen, in Deutschland im spezifischen Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimitteln**

Pembrolizumab ist im allgemeinen Anwendungsbereich NSCLC bereits für die folgenden Anwendungsgebiete zugelassen (2, 3):

**NSCLC Erstlinienbehandlung – TPS  $\geq$  50 %**

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) ohne Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)- oder Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

**NSCLC Zweitlinienbehandlung – TPS  $\geq$  1 %**

Pembrolizumab 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 Pembrolizumab ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Anwendung als Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC mit TPS  $\geq$  50 % war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274.

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Anwendung als Monotherapie bei vorbehandelten Patienten war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-08-15-D-251.

Die für das vorliegende Nutzendossier maßgeblichen Anwendungsgebiete beziehen sich auf die Anwendung von Pembrolizumab im spezifischen Anwendungsbereich „metastasierendes NSCLC ohne Vorbehandlung“ wie folgt:

### **Anwendungsgebiet B**

*(Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie – metastasierendes, nicht-plattenepitheliales NSCLC)*

Pembrolizumab ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.<sup>1</sup>

Gemäß Indikationserweiterung wird Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten angewendet, deren Tumoren unabhängig von der PD-L1-Expression eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen. Das für das vorliegende Nutzendossier maßgebliche Anwendungsgebiet unterscheidet sich zu dem im spezifischen Anwendungsbereich „metastasierendes NSCLC ohne Vorbehandlung“ bereits zugelassenen Anwendungsgebiet hinsichtlich der Kombinationsbehandlung, der speziellen Tumorhistologie sowie der Unabhängigkeit von einer PD-L1-Expression des Tumors.

### **Anwendungsgebiet C**

*(Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel – plattenepitheliales, metastasierendes NSCLC)*

Pembrolizumab ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.

Gemäß Indikationserweiterung wird Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei nicht vorbehandelten Patienten angewendet, deren Tumoren unabhängig von der PD-L1-Expression eine plattenepitheliale Histologie aufweisen. Das für das vorliegende Nutzendossier maßgebliche Anwendungsgebiet unterscheidet sich zu dem im spezifischen Anwendungsbereich „metastasierendes NSCLC ohne Vorbehandlung“ bereits zugelassenen Anwendungsgebiet hinsichtlich der Kombinationsbehandlung, der speziellen Tumorhistologie sowie der Unabhängigkeit von einer PD-L1-Expression des Tumors.

---

<sup>1</sup> Der Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets in Bezug auf „Platin-Chemotherapie“ schließt die Wirkstoffe Cisplatin als auch Carboplatin ein. Dies begründet sich mit den zur Zulassung eingereichten Studiendaten, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab sowohl in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin als auch in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin belegen und auf dieser Grundlage somit für die Erteilung der Zulassung mit o. g. Wortlaut maßgeblich waren.

In klinischen Studien mit Pembrolizumab konnte gezeigt werden, dass die PD-L1-Expression einen positiv prädiktiven Wert im Sinne eines Biomarkers für die Wirksamkeit von Pembrolizumab hat (17, 30-32). Die PD-L1-Expression ist die Grundlage für den Einsatz von Pembrolizumab in der Monotherapie (31), ist aber auch für eine Pembrolizumab-basierte Kombinationstherapie relevant (33). Die dem vorliegenden Dossier zugrundeliegenden klinischen Daten zu Anwendungsgebiet B (33-35) und Anwendungsgebiet C (36) konnten dieses Konzept im allgemeinen Anwendungsbereich NSCLC bestätigen (weitere Ausführungen dazu siehe Modul 3B bzw. Modul 3C). Es liegen nun konsistente klinische Daten aus einer Vielzahl von klinischen Studien im allgemeinen Anwendungsbereich NSCLC über verschiedene Patientenpopulationen mit oder ohne Vorbehandlung mit unterschiedlichen PD-L1-Expressionen mit  $TPS < 1\%$  sowie  $TPS > 1\%$  als auch  $TPS > 50\%$  vor. Es konnte gezeigt werden, dass als Prädiktion für den Therapieerfolg der Monotherapie die PD-L1-Expression maßgeblich ist, d. h. je höher die PD-L1-Expression, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit auf bessere Behandlungsergebnisse.

Mittlerweile ist die Testung der erste Schritt für den behandelnden Arzt, um über den weiteren Therapieverlauf zu entscheiden (Reflex- bzw. Up-Front-Testung). Die Testung der Tumor PD-L1-Expression bei nicht vorbehandelten Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB (nicht kurativ behandelbar) und im Stadium IV sollte hierbei gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlungen immer unmittelbar bei Diagnosestellung erfolgen („Up-Front-Testung“) (26, 27). Die Up-Front-Testung stellt somit den ersten Schritt für den behandelnden Arzt dar, um über den weiteren Therapieverlauf zu entscheiden. Patienten mit einem metastasierenden NSCLC und mit einem  $TPS \geq 50\%$ , können bereits mit Pembrolizumab als Monotherapie behandelt werden (26, 27).

Für unterschiedliche Immunonkologika liegen unterschiedliche validierte Testkits vor (18, 21-25). In großen Harmonisierungsstudien in Deutschland, den USA und Frankreich (21, 22, 24, 25) konnten international Vereinheitlichungen in der Diagnostik erreicht werden. In Deutschland wurde die Implementierung mittels Ringversuchen begleitet (37). Die Testrate für das erste Halbjahr 2018 liegt in Deutschland für das nicht-plattenepitheliale NSCLC bei ca. 74,5 % und für das plattenepitheliale NSCLC bei ca. 62,3 % ((38); siehe auch Modul 3B/C).

Die dem vorliegenden Dossier zugrundeliegenden klinischen Daten für Anwendungsgebiet B haben konsistent im Vergleich zu den bereits bekannten klinischen Daten eine signifikante und klinisch bedeutsame Wirkung der Kombination von Pembrolizumab mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zur Kombination von Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepitheliales NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen gezeigt. Für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und  $TPS \geq 50\%$  steht neben der Monotherapie nun auch die Kombination Pembrolizumab mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie als zugelassene Alternative zur Verfügung und kann in der patientenindividuellen Abwägung eine hoch relevante Therapieoption darstellen. Für nicht vorbehandelte Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und  $TPS < 50\%$  (inkl.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nicht-Expriemerer) bietet die neue für das vorliegende Dossier maßgebliche Zulassungserweiterung (Anwendungsgebiet B) aus heutiger Sicht erstmals eine zugelassene immunonkologische Therapieoption mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Die dem vorliegenden Dossier zugrundeliegenden klinischen Daten für Anwendungsgebiet C haben konsistent im Vergleich zu den bereits bekannten klinischen Daten eine signifikante und klinisch bedeutsame Wirkung der Kombination von Pembrolizumab mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zur Kombination von Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem plattenepithelialem NSCLC gezeigt. Für Patienten mit plattenepithelialer Histologie und TPS  $\geq 50$  % steht neben der Monotherapie nun auch die Kombination Pembrolizumab mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel als zugelassene Alternative zur Verfügung und kann in der patientenindividuellen Abwägung eine hoch relevante Therapieoption darstellen. Für nicht vorbehandelte Patienten mit plattenepithelialer Histologie und TPS  $< 50$  % (inkl. Nicht-Expriemerer) bietet die neue für das vorliegende Dossier maßgebliche Zulassungserweiterung (Anwendungsgebiet C) aus heutiger Sicht erstmals eine zugelassene immunonkologische Therapieoption mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel.

Eine Übersicht der zugelassenen Behandlungsoptionen mit Pembrolizumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC ist nachfolgend in Tabelle 2-3 dargestellt.


Tabelle 2-3: Übersicht der zugelassenen Behandlungsoptionen mit Pembrolizumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit NSCLC


	Metastasiertes Krankheitsstadium (Stadium IV)	
PD-L1-Expression (TPS)	Plattenepitheliale Histologie	Nicht-plattenepitheliale Histologie
≥ 50 %	Pembrolizumab Monotherapie (KN024) <sup>a</sup>	Pembrolizumab Monotherapie (KN024) <sup>a</sup>
	Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (KN407) <sup>b</sup>	Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (KN189, KN021G) <sup>c</sup>
< 50 % (inkl. Nicht- Exprimierer)	Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (KN407) <sup>b</sup>	Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (KN189, KN021G) <sup>c</sup>

a: Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Anwendung als Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC mit TPS ≥ 50 % war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274.

b: Die Zulassung für Pembrolizumab zur Anwendung in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen (Kodierung C) erfolgte am 11.03.2019.

c: Die Zulassung für Pembrolizumab zur Anwendung in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen (Kodierung B) erfolgte am 04.09.2018.

 Bereits zugelassene Anwendungsgebiete

 Für das vorliegende Dossier maßgebliche, neu zugelassene Anwendungsgebiete

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

### Stellenwert des ganzheitlichen Therapiekonzepts

Die Notwendigkeit eines ganzheitlichen, immunonkologischen Therapiekonzepts im Hinblick auf die Erkrankung und die begrenzten Möglichkeiten der klassischen Chemotherapie sind



allgemein anerkannt (siehe Modul 3B bzw. Modul 3C). Neben Pembrolizumab gibt es im allgemeinen Anwendungsbereich NSCLC noch weitere zugelassene Immunonkologika (Atezolizumab, Nivolumab, Durvalumab). Diese Arzneimittel sind nicht zur Erstlinientherapie, sondern lediglich zur Therapie von bereits vorbehandelten Patienten (nach vorheriger Chemotherapie) bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC (Atezolizumab, Nivolumab) bzw. bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, sofern die Krebserkrankung nach Radiochemotherapie nicht fortgeschritten war (Durvalumab) zugelassen. Somit ist keines dieser Arzneimittel bislang zur Erstlinientherapie bei metastasierendem NSCLC zugelassen. Für Nivolumab gab es in der Vergangenheit den Ansatz einer klinischen Studie (Checkmate 026) zur Untersuchung einer Therapie von nicht vorbehandelten PD-L1 positiven Patienten (TPS > 5 %), welche jedoch aufgrund von nicht gezeigter Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen werden musste (39).

Pembrolizumab ist derzeit das einzige Arzneimittel, welches in der patientenindividuellen Abwägung im Rahmen eines ganzheitlichen immunonkologischen Therapiekonzeptes bei Patienten im metastasierenden Krankheitsstadium des NSCLC zulassungskonform angewendet werden kann. Dieses Konzept umfasst sowohl vorbehandelte Patienten als auch nicht vorbehandelte Patienten mit NSCLC.

Bei nicht vorbehandelten Patienten im metastasierenden Stadium mit PD-L1 positiven Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) ist die Monotherapie mit Pembrolizumab die Therapie der Wahl. Patientenindividuell steht darüber hinaus bei sowohl PD-L1 TPS  $\geq$  50 % positiven Tumoren als auch PD-L1 TPS < 50 % einschließlich PD-L1 negativen Tumoren (Nicht-Expriemer) die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und einer für die zugrunde liegende Tumorhistologie bzw. dem individuellen Patientenprofil entsprechende platinbasierte Chemotherapie zur Verfügung.

### **Wirkmechanismen der in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln**

Zur Behandlung von Patienten im spezifischen Anwendungsbereich „metastasierendes NSCLC ohne Vorbehandlung“, sind die in Tabelle 2-4 aufgeführten Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Diese Arzneimittel werden in die Hauptgruppen Chemotherapien (I) und zielgerichtete Therapien (II) unterteilt. Die zielgerichteten Therapien enthalten Arzneimittel mit Wirkstoffen der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), sowie monoklonale Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)- und EGFR-Rezeptoren.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Carboplatin sind in Deutschland nicht zur Behandlung von Patienten im spezifischen Anwendungsbereich „metastasierendes NSCLC ohne Vorbehandlung“ zugelassen. Für Carboplatin liegt die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Off-Label-Use vom 18.10.2018, letzte Änderung in Kraft getreten am 05.01.2019, vor (40). Demnach ist Carboplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die hinsichtlich des zu erwartenden Toxizitätsprofils für Carboplatin im Rahmen einer platinbasierten Kombinationstherapie mit

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

einem Drittgenerationszytostatikum infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren. Carboplatin wird der Hauptgruppe I zugeordnet.

Tabelle 2-4: Übersichtstabelle der in Deutschland im spezifischen Anwendungsbereich „metastasierendes NSCLC ohne Vorbehandlung“ zugelassenen Arzneimittel (Stand: 04.02.2019)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
<b>Hauptgruppe I – Chemotherapien</b>			
Carboplatin (CARBOPLATIN KABI)	L01XA02	Indikation gemäß AM-RL Anlage VI – Off-Label-Use: Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie	(40, 41)
Cisplatin (CISPLATIN NEOCORP®)	L01XA01	(...) Bei fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen.	(42)
Docetaxel (DOCETAXEL KABI)	L01CD02	(...) <u>Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom</u> Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom DOCETAXEL KABI ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. DOCETAXEL KABI® ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.	(43)
Etoposid (RIBOPOSID®)	L01CB01	Kombinationstherapie folgender Malignome: (...) • Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %)	(44)
Gemcitabin (GEMCITABIN KABI)	L01BC05	(...) Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.	(45)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Ifosfamid (HOLOXAN)	L01AA06	(...) <u>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome</u> Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.	(46)
Mitomycin (MITOMYCIN MEDAC)	L01DC03	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: (...) • nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	(47)
Paclitaxel (PACLITAXEL KABI®)	L01CD01	(...) <u>Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:</u> Paclitaxel ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die eine potentiell kurative chirurgische Maßnahme und/oder Strahlentherapie nicht in Frage kommt.	(48)
Nab-Paclitaxel (Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung) (ABRAXANE®)	L01CD01	(...) Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.	(49)
Pemetrexed (ALIMTA®)	L01BA04	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</u> 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.	(50)
Vindesin (ELDISINE®)	L01CA03	(...) Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).	(51)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Vinorelbin (VINORELBIN PHARES)	L01CA04	Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4)</li> </ul>	(52)
<b>Hauptgruppe II – Zielgerichtete Therapien</b>			
Alectinib (ALECENSA®)	L01XE36	Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.  Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.	(53)
Afatinib (GIOTRIF®)	L01XE13	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> <li>epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</li> <li>erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.</li> </ul>	(54)
Bevacizumab (AVASTIN®)	L01XC07	(...)  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.  Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet.	(55)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Ceritinib (ZYKADIA®)	L01XE28	Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Zykadia als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	(56)
Crizotinib (XALKORI®)	L01XE16	XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li> <li>• Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li> <li>• Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li> </ul>	(57)
Dabrafenib (TAFINLAR®)	L01XE23	(...) <u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u> Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.	(58)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Erlotinib (TARCEVA®)	L01XE03	<p><u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u></p> <p>Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt.</p> <p>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.</p> <p>Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.</p> <p>Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden.</p> <p>Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.</p>	(59)
Gefitinib (IRESSA®)	L01XE02	IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.	(60)
Necitumumab (PORTRAZZA®)	L01XC22	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.	(61)
Osimertinib (TAGRISSO®)	L01XE35	<p>TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).</li> <li>• Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.</li> </ul>	(62)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Trametinib (MEKINIST®)	L01XE25	(...) <u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u> Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.	(63)
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; BRAF: Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; IHC: Immunhistochemie; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: Proto-onkogene Tyrosinproteinkinase ROS; TK: Tyrosinkinase; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

Der Wirkmechanismus von KEYTRUDA® unterscheidet sich grundlegend vom Wirkmechanismus sämtlicher in den Hauptgruppen I und II gelisteten, in Deutschland zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC zugelassenen Arzneimittel.

### Beschreibung der Wirkmechanismen der in Tabelle 2-4 dargestellten in Deutschland im spezifischen Anwendungsbereich „metastasierendes NSCLC ohne Vorbehandlung“ zugelassenen Arzneimittel

#### Hauptgruppe I – Chemotherapien

##### *Carboplatin*

„Mittels alkalischer Elution und Untersuchungen zur DNS-Bindung konnten die qualitativ vergleichbaren Wirkmechanismen von Carboplatin und Cisplatin nachgewiesen werden. Wie Cisplatin verursacht Carboplatin Veränderungen in der superhelikalen Struktur der DNS, die einem „Effekt der Verkürzung der DNS“ entsprechen.“ (41)

##### *Cisplatin*

„Cisplatin ist eine anorganische schwermetallhaltige Substanz (cis-Diammindichloro-platinum[II]). Diese Substanz hemmt die DNS-Synthese durch Bildung von Quervernetzungen innerhalb der DNS-Stränge und zwischen den DNS-Strängen. Die Protein- und RNS-Synthese werden in geringerem Ausmaß gehemmt.

Obwohl die Hauptwirkung von Cisplatin in der Hemmung der DNS-Synthese zu liegen scheint, umfasst die antineoplastische Wirkung von Cisplatin weitere Mechanismen wie Verstärkung der Tumorimmunogenität. Die onkolytische Wirkung von Cisplatin ist vergleichbar mit der Wirkung alkylierender Substanzen. Cisplatin hat außerdem immunsuppressive und antimikrobielle Eigenschaften und erhöht die Ansprechbarkeit auf eine Strahlentherapie.

Cisplatin scheint nicht Zellzyklus-spezifisch zu sein.

Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf der Bindung an alle DNS-Basen, wobei die N-7-Position des Guanins und des Adenins bevorzugt wird.“ (42)

### ***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.“ (43)

### ***Etoposid***

„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. Seine tumorhemmende Wirkung wurde bei vielen experimentellen Tumoren nachgewiesen.“ (44)

### ***Gemcitabin***

„Gemcitabin (dFdC), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNS-Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Deoxynukleosidtriphosphate (dCTP) für die DNS-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Deoxynukleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNS (Selbstpotenzierung).

Außerdem kann in geringem Ausmaß ebenfalls Gemcitabin in die RNS eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNS verstärkt. Die DNS-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNS-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNS eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNS-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNS-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNS scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren.“ (45)

### ***Ifosfamid***

„Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Ifosfamid ist in vitro inaktiv und wird vorzugsweise in der Leber durch mikrosomale Enzyme aktiviert. Dabei wird die



Substanz am C-4-Atom des Oxazaphosphorinringes hydroxyliert. Es entsteht der Primärmetabolit 4-Hydroxy-Ifosfamid, der mit seinem tautomeren Isoaldophosphamid im Gleichgewicht steht. Isoaldophosphamid zerfällt spontan in Acrolein und den alkylierenden Metaboliten Isophosphamid-Lost. Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht. Ein alternativer Metabolisierungsweg ist die Oxidation und Dealkylierung der Chlorethylseitenketten. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht Zellzyklusphasen-spezifisch. Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika wie Cyclophosphamid, aber auch anderen Alkylantien ist nicht auszuschließen. Andererseits hat sich gezeigt, dass cyclophosphamidresistente Tumoren oder Rezidive nach Cyclophosphamid-Therapie oftmals noch auf eine Behandlung mit Ifosfamid ansprechen.“ (46)

### ***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.“ (47)

### ***Paclitaxel***

„Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und diese durch Hemmung der Depolymerisation stabilisiert. Die Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel die Bildung von abnormalen Mikrotubulianordnungen oder Mikrotubulibündeln während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster in der Mitose.“ (48)

***Nab-Paclitaxel (Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung)***

„Paclitaxel ist ein Antimikrotubuli-Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli durch Hemmung ihrer Depolymerisation stabilisiert. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel die Bildung von Mikrotubulibündeln während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster in der Mitose.

Abraxane enthält Paclitaxel, das an ca. 130 nm große Humanserumalbumin-Nanopartikel gebunden ist, so dass Paclitaxel in einem nicht-kristallinen, amorphen Zustand vorliegt. Nach intravenöser Verabreichung dissoziieren die Nanopartikel rasch zu löslichen, ca. 10 nm großen, an Albumin gebundenen Paclitaxel-Komplexen. Es ist bekannt, dass Albumin die kaveoläre Transzytose von Plasmakomponenten in die Endothelzellen vermittelt, und im Rahmen von in-vitro-Studien wurde nachgewiesen, dass die Gegenwart von Albumin in Abraxane den Transport von Paclitaxel durch die Endothelzellen fördert. Es wird angenommen, dass dieser verbesserte transendotheliale kaveoläre Transport durch den gp-60-Albuminrezeptor vermittelt wird und aufgrund des albuminbindenden Proteins Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine (SPARC) eine verstärkte Paclitaxel-Akkumulation im Bereich des Tumors auftritt.“ (49)

***Pemetrexed***

„ALIMTA (Pemetrexed) ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind.

In vitro Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der de novo 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 Folylpolyglutamatsynthase 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.“ (50)

***Vindesin***

„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.“ (51)

***Vinorelbin***

„Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat] bzw. Vinorelbin ist eine antineoplastische Substanz aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Vinorelbin unterscheidet sich von den anderen Vertretern dieser Substanzgruppe durch einen strukturell veränderten Catharantin-Anteil im Molekül. Vinorelbin wirkt auf das Tubulin-Mikrotubulussystem der Zelle. Es verhindert die Polymerisation von Tubulin, wobei es sich vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli anlagert. Axonale Mikrotubuli werden nur bei hohen Wirkstoffkonzentrationen beeinflusst. Der zu einer Spiralisierung von Tubulin führende Effekt ist bei Vinorelbin geringer ausgeprägt als bei Vincristin. Vinorelbin führt zu einer Blockierung der Mitose in der G2- und M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauf folgenden Mitosephase zum Zelltod kommt.“ (52)

**Hauptgruppe II – Zielgerichtete Therapien*****Alectinib***

„Alectinib ist ein hoch selektiver und potenter ALK- und RET-Tyrosinkinase-Inhibitor. In präklinischen Studien führte eine Inhibierung der ALK-Tyrosinkinase-Aktivität zu einer Blockade der nachgeschalteten Signalwege einschließlich STAT 3 und PI3K/AKT und zu einer Induktion des Tumor-Zelltods (Apoptose).

Alectinib zeigte eine In-vitro- und In-vivo-Aktivität gegen mutierte Formen des ALK-Enzyms, einschließlich Mutationen, die für eine Resistenz gegenüber Crizotinib verantwortlich sind. Der Hauptmetabolit von Alectinib (M4) hat in vitro eine vergleichbare Wirksamkeit und Aktivität gezeigt.

Basierend auf präklinischen Daten ist Alectinib kein Substrat von P-Glykoprotein oder BCRP, die beide Effluxtransporter in der Blut-Hirn-Schranke sind. Alectinib kann daher in das Zentralnervensystem übertreten und darin verbleiben.“ (53)

***Afatinib***

„Afatinib ist ein starker und selektiver irreversibler Blocker der ErbB-Familie. Afatinib bindet kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert irreversibel die Signalgebung über diese Rezeptoren.“ (54)

***Bevacizumab***

„Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird.“ (55)

**Ceritinib**

„Ceritinib ist ein oraler, hoch selektiver und potenter ALK-Inhibitor. Ceritinib hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Autophosphorylierung von ALK, die ALK-vermittelte Phosphorylierung von Downstream-Signalproteinen und die Proliferation ALK-abhängiger Krebszellen.

Von der ALK-Translokation hängt die Expression des resultierenden Fusionsproteins und der daraus folgenden aberranten ALK-Signaltätigkeit im NSCLC ab. Bei der Mehrzahl der NSCLC-Fälle ist EML4 der Translokationspartner für ALK; dabei entsteht ein EML4-ALK-Fusionsprotein, bei dem die Proteinkinase-Domäne von ALK mit dem N-terminalen Abschnitt von EML4 fusioniert ist. Ceritinib hat sich bei einer NSCLC-Zelllinie (H2228) als wirksam gegen die Aktivität von EML4-ALK erwiesen. Dies führte *in vitro* zu einer Hemmung der Proliferation von H2228-Zellen und zu einer Regression von H2228-Tumoren, die als Xenograft auf Mäuse und Ratten übertragen worden waren.“ (56)

**Crizotinib**

„Crizotinib ist ein selektiver niedermolekularer Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) und ihrer onkogenen Varianten (z. B. ALK-Fusionsereignisse und bestimmte ALK-Mutationen). Des Weiteren ist Crizotinib ein Inhibitor des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) und des Recepteur-d'Origine-Nantais (RON)-RTK. In biochemischen Assays zeigte Crizotinib eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kinaseaktivität von ALK, ROS1 und c-Met und inhibierte die Phosphorylierung und modulierte Kinase-abhängige Phänotypen in zellbasierten Assays. In Tumorzelllinien, die ALK-Fusionsereignisse (einschließlich Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4 [EML4]-ALK und Nukleophosmin [NPM]-ALK), ROS1-Fusionsereignisse oder Amplifikationen des ALK- oder MET-Genlokus aufwiesen, zeigte Crizotinib eine wirksame und selektive Aktivität zur Wachstumshemmung und induzierte Apoptose. In Mäusen, die Tumorxenotransplantate trugen, welche ALK-Fusionsproteine exprimierten, zeigte Crizotinib eine antitumorale Wirksamkeit, einschließlich einer ausgeprägten zytoreduktiven Anti-Tumor-Aktivität. *In vivo* war die Wirksamkeit von Crizotinib in Tumoren dosisabhängig und korrelierte mit der pharmakodynamischen Hemmung der Phosphorylierung von ALK-Fusionsproteinen (einschließlich EML4-ALK und NPM-ALK). Crizotinib zeigte außerdem eine ausgeprägte Antitumoraktivität in Maus-Xenotransplantat-Studien, in denen Tumoren aus einer Reihe von NIH-3T3-Zelllinien gebildet wurden, die wichtige ROS1-Fusionsproteine exprimierten, die in Tumoren beim Menschen nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit von Crizotinib in Tumoren war dosisabhängig und korrelierte mit einer Hemmung der ROS1-Phosphorylierung *in vivo*“. (57)

**Dabrafenib**

„Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungswegs. BRAF-Mutationen wurden sehr häufig bei spezifischen Tumoren identifiziert, einschließlich bei ungefähr 50 % der Melanome. V600E ist die am häufigsten beobachtete BRAF-Mutation, die für ungefähr 90 % aller BRAF-Mutationen, die bei Melanomen gesehen wurden, steht.

Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist. [...]

Dabrafenib zeigte eine Suppression eines nachgeordneten pharmakodynamischen Biomarkers (phosphoryliertes ERK) und hemmte das Zellwachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation in vitro und in Tiermodellen.

Bei Melanom-Patienten mit der BRAF-V600-Mutation führte die Gabe von Dabrafenib zu einer Inhibition des phosphorylierten ERK im Vergleich zum Ausgangswert.

#### Kombination mit Trametinib

Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK). Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungsweges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibierung dieses Signalübertragungsweges. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation hat die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib in vitro eine Anti-Tumor-Wirkung gezeigt und verlängert in vivo die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei Melanom-Xenografts mit der BRAF-V600-Mutation.“ (58)

#### **Erlotinib**

„Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors/menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (EGFR, auch bekannt als HER1). Erlotinib ist ein starker Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR. EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/oder den Zelltod.

Eine Mutation im EGFR kann zu einer konstitutiven Aktivierung von antiapoptotischen und proliferativen Signalwegen führen. Die starke Wirkung von Erlotinib bei der Inhibierung der EGFR vermittelten Signalkaskaden in diesen EGFR-Mutationen positiven Tumoren basiert auf der festen Bindung von Erlotinib mit der ATP-Bindungsstelle in der mutierten Kinasedomäne des EGFR. Durch die Inhibierung der Signalkaskaden wird die Zellproliferation gestoppt und der Zelltod wird über den intrinsischen Apoptoseweg eingeleitet. In einem Mausmodell, bei dem diese aktivierenden EGFR-Mutationen exprimiert werden, wurde eine Tumorregression beobachtet.“ (59)

#### **Gefitinib**

„Der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und sein Rezeptor (EGFR [HER1, ErbB1]) spielen in der Steuerung von Vorgängen des Zellwachstums sowie der Proliferation bei normalen Zellen und Krebszellen nachweislich eine Schlüsselrolle. Eine EGFR-aktivierende Mutation in einer Krebszelle ist ein wichtiger Faktor für die Förderung von Tumorzellwachstum, Hemmung

der Apoptose, Erhöhung der Produktion von angiogenetischen Faktoren und Begünstigung der Metastasierung.

Gefitinib ist ein selektiver klein-molekularer Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors. Es ist unabhängig von der Therapielinie bei der Behandlung von Patienten wirksam, deren Tumoren aktivierende Mutationen der EGFR-TK-Domäne aufweisen. Bei Patienten mit bekanntermaßen EGFR-mutationsnegativen Tumoren zeigte sich keine klinisch relevante Aktivität.

Die häufigen EGFR-aktivierenden Mutationen (Exon 19 Deletionen; L858R) zeigen zuverlässige Daten für ein Ansprechen, die eine Empfindlichkeit gegenüber Gefitinib unterstützen; zum Beispiel eine HR (95 % KI) für progressionsfreies Überleben von 0,489 (0,336; 0,710) für Gefitinib vs. Kombinations-Chemotherapie [WJTOG3405]. Für Patienten, deren Tumoren weniger häufige Mutationen tragen, sind weniger Daten für ein Ansprechen auf Gefitinib verfügbar. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass G719X, L861Q und S768I sensibilisierende Mutationen, und T790M allein oder Exon 20 Insertionen allein Resistenzmechanismen sind.“ (60)

### ***Necitumumab***

„Necitumumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 1 (EGFR) bindet. Die Ligandenbindungsstelle wird blockiert, somit die Aktivierung durch alle bekannten Liganden verhindert und relevante biologische Folgeschritte in vitro inhibiert. Die Aktivierung von EGFR korreliert mit dem malignen Progress, der Induktion der Angiogenese und der Hemmung der Apoptose oder des Zelltodes. Zudem induziert Necitumumab die Internalisierung und den Abbau von EGFR in vitro. In vivo Studien an auf Zelllinien-basierenden Xenograft-Modellen humaner Tumore, einschließlich nicht-kleinzelliger Lungentumore, zeigten, dass Necitumumab Antitumor-Aktivität sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin aufweist.“ (61)

### ***Osimertinib***

„Osimertinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Es handelt sich um einen irreversiblen Inhibitor der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR) mit aktivierenden Mutationen (EGFRm) und mit der TKI-Resistenz-Mutation T790M.“ (62)

### ***Trametinib***

„Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der Mitogenaktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK). Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist dieser Signalübertragungsweg häufig aktiviert durch mutierte BRAF-Formen, die MEK aktivieren. Trametinib hemmt die Aktivierung von MEK durch BRAF und inhibiert die Aktivität der MEK-Kinasen. Trametinib hemmt das Wachstum von Melanom-Zelllinien mit

der BRAF-V600-Mutation und zeigt Antitumorwirkungen in Melanom-Tiermodellen mit der BRAF-V600-Mutation.

### Kombination mit Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungsweges. Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungsweges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibierung dieses Signalübertragungsweges. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation hat die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib in vitro eine Anti-Tumor-Wirkung gezeigt und verlängert in vivo die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei Melanom-Xenografts mit der BRAF-V600-Mutation.“ (63)

## **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].*

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	Nein	04.09.2018	B
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.	Nein	11.03.2019	C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Die Nutzenbewertung von KEYTRUDA<sup>®</sup> zur Anwendung als Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC mit TPS <math>\geq</math> 50 % war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274. Die Nutzenbewertung von KEYTRUDA<sup>®</sup> zur Anwendung als Monotherapie bei vorbehandelten Patienten war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-08-15-D-251.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

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

MERCK SHARP & DOHME B.V. 2019. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019 (2).

MERCK SHARP & DOHME B.V. 2019. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019 (3).

### 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



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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>
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
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>	29.07.2016
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq$ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
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.  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. <sup>b</sup>	24.08.2017
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.	04.09.2018

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt. <sup>c</sup>	11.01.2019
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC (genehmigt am 27.01.2017) wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden 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 der Type II Variation II/052 (genehmigt am 06.07.2018) wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.</p> <p>c: Siehe Modul 2A des vorliegenden Nutzendossiers.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

*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.*

MERCK SHARP & DOHME B.V. 2019. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019 (2).

MERCK SHARP & DOHME B.V. 2019. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019 (3).

### 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.

Weitere Informationen wurden der in Deutschland aktuell gültigen S3-Leitlinie, der DGHO-Leitlinie, den jeweiligen Fachinformationen bzw. den Angaben aus dem Community Register der Europäischen Kommission, 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. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba, II, Hirsch FR, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):985-9.
2. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
3. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
4. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control.* 2014;21(3):231-7.
5. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol.* 2014;27(1):39-46.
6. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1421-7.
7. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2005;54(4):307-14.
8. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol.* 2007;8(3):239-45.
9. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(5):329-33. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie.
10. MSD SHARP & DOHME GMBH. Discover the PD-1 pathway and its role in cancer. 2014. Verfügbar unter: [http://www.msdhealthnews.gr/newsletter/saved/oncology-july-15/wave-1/Discover\\_the\\_PD-1\\_pathway.pdf](http://www.msdhealthnews.gr/newsletter/saved/oncology-july-15/wave-1/Discover_the_PD-1_pathway.pdf). [Zugriff am: 19.07.2018]
11. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002;8(8):793-800.
12. Momtaz P, Postow MA. Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014;7:357-65.
13. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(2):201-11.
14. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
15. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
16. Aggarwal C, Rodríguez Abreu D, Felip E, Carcereny E, Gottfried M, Wehler T, et al. Prevalence of PD-L1 Expression in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer

- Screened for Enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024; Presented at the ESMO 2016 Meeting. 2016.
17. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
  18. Weichert W, Schwamborn K, Scheel A, Büttner R, Schildhaus H, Boxberg M, et al. QuIP-Ringversuch zur PD-L1 Expressionsbestimmung in nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC). 2017.
  19. Cyriac G, Gandhi L. Emerging biomarkers for immune checkpoint inhibition in lung cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2018.
  20. Dolled-Filhart M, Roach C, Toland G, Stanforth D, Jansson M, Lubiniecki GM, et al. Development of a Companion Diagnostic for Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer Using Immunohistochemistry for Programmed Death Ligand-1. *Arch Pathol Lab Med*. 2016. Epub 2016/08/24.
  21. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Johrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2016;29(10):1165-72. Epub 2016/07/09.
  22. Scheel AH, Baenfer G, Baretton G, Dietel M, Diezko R, Henkel T, et al. Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer. *Histopathology*. 2018;72(3):449-59. Epub 2017/08/30.
  23. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Johrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Prädiktive PD-L1-Immunhistochemie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom: Aktueller Stand und Erfahrungen der ersten deutschen Harmonisierungsstudie. *Pathologe*. 2016;37(6):557-67. Epub 2016/10/28.
  24. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of Blueprint phase 2 project. *J Thorac Oncol*. 2018. Epub 2018/05/26.
  25. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):208-22. Epub 2016/12/04.
  26. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL – Februar 2018. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf). [Zugriff am: 14.01.2019]
  27. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: November 2018. Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@\\_@view/pdf/index.pdf](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@_@view/pdf/index.pdf). [Zugriff am: 14.01.2019]
  28. Lee JY, Lee HT, Shin W, Chae J, Choi J, Kim SH, et al. Structural basis of checkpoint blockade by monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2016;7:13354. Epub 2016/11/01.
  29. Tan S, Zhang CW, Gao GF. Seeing is believing: anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies in action for checkpoint blockade tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2016;1:16029. Epub 2017/12/22.

30. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
31. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
32. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Chul Cho B, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. LBA63: Long-term survival in patients (pts) with advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 study overall and in pts who completed two years of pembrolizumab (pembro). *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement 8).
33. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92. Epub 2018/04/17.
34. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018. Epub 2018/08/24.
35. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497-508. Epub 2016/10/18.
36. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018. Epub 2018/10/04.
37. Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP®). Zertifizierte Institute. 2018. Verfügbar unter: [https://quip.eu/de\\_DE/?certyear&termId=PD-L1#institutes-map](https://quip.eu/de_DE/?certyear&termId=PD-L1#institutes-map). [Zugriff am: 16.01.2019]
38. Clinical Research platform Into molecular testing treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP). Interim Analysis. 2018.
39. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415-26. Epub 2017/06/22.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 5. Januar 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf>. [Zugriff am: 25.02.2019]
41. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2018.
42. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2015.
43. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2018.
44. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Riboposid®(Etoposid) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2018.
45. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2018.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

46. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan (Ifosfamid). Weißes Pulver zur Herstellung einer Injektions-oder Infusionslösung. Stand: September 2018.
47. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac. 1 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung. Stand: Mai 2016.
48. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016.
49. Celgene Europe Limited. Fachinformation ABRAXANE® (Nab-Paclitaxel) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Stand: Juli 2018.
50. Eli Lilly Nederland B.V. Produktinformation ALIMTA® (Pemetrexed) 100 mg und 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2018.
51. STADApHarm GmbH. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin) 5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Januar 2018.
52. Pharma Resources GmbH. Fachinformation Vinorelbin PhaRes®. 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Inf.-Lsg., 5 ml. Stand: Mai 2015.
53. Roche Registration GmbH. Produktinformation Alecensa® (Alectinib). 150 mg Hartkapseln. Stand: August 2018.
54. Boehringer Ingelheim International GmbH. Produktinformation GIOTRIF® (Afatinib) 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2018.
55. Roche Registration GmbH. Produktinformation AVASTIN® (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2018.
56. Novartis Europharm Limited. Produktinformation Zykadia® (Ceritinib). 150 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2018.
57. Pfizer Europe MA EEIG. Produktinformation XALKORI® (Crizotinib) 200mg/250 mg Hartkapseln. Stand: Oktober 2018.
58. Novartis Europharm Limited. Produktinformation Tafinlar® (Dabrafenib) 50 mg/75 mg Hartkapseln. Stand: August 2018.
59. Roche Registration Limited. Produktinformation TARCEVA® (Erlotinib) 25 mg Filmtabletten. Stand: August 2018.
60. AstraZeneca AB. Produktinformation IRESSA® (Gefitinib) 250 mg Filmtabletten. Stand: April 2018.
61. Eli Lilly Nederland B.V. Produktinformation PORTRAZZA® (Necitumumab) 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016.
62. AstraZeneca AB. Produktinformation TAGRISSO® (Osimertinib) 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: August 2018.
63. Novartis Europharm Limited. Produktinformation Mekinist® (Trametinib) 0,5 mg/2 mg Filmtabletten. Stand: August 2018.