

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 2 AB**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.11.2019

# 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>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: 11. September 2019).....	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	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	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FUTP	5-Fluorouridintriphosphat
G0	Ruhephase
G2-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)
IgG1	Immunglobulin G1
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
ml	Milliliter
M-Phase	Mitosis Phase (Mitosephase)
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RNA/RNS	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SCC	Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score

## 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® 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	

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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
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 Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit dessen Liganden Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) und Programmed Cell Death-Ligand 2 (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).

**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 (2).

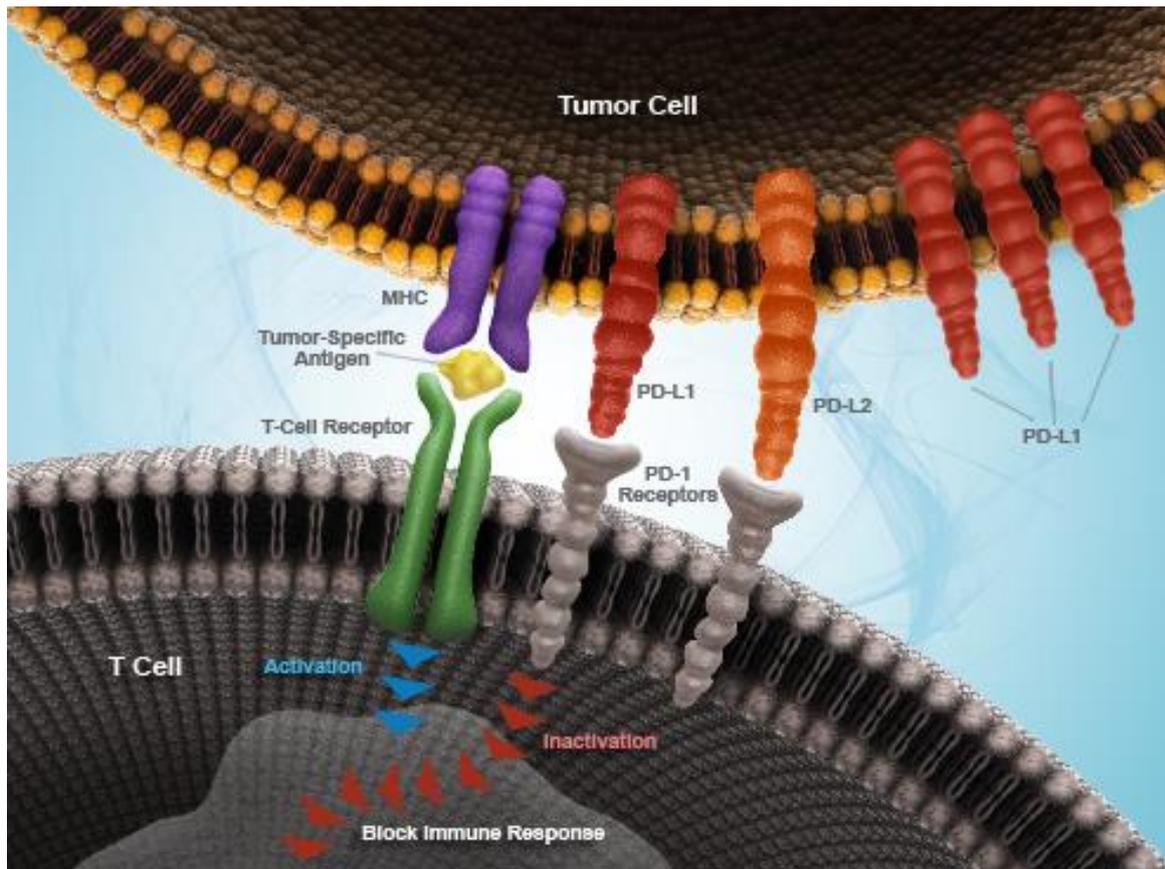


Abbildung 1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2.

MHC: Major Histocompatibility Complex; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2

Quelle: (3)

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 (3-5).

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).

*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 „spezifischer Anwendungsbereich“ präzisiert auf „rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region“, während sich der verwendete Begriff „Anwendungsgebiet“ auf den für das beschriebene Produkt zugelassenen Wortlaut der jeweiligen Fachinformation bezieht.

**Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels**

Das für das vorliegende Nutzendossier maßgebliche Anwendungsgebiet lautet wie folgt:

„KEYTRUDA® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq$  1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1)“ (1).

Patienten mit metastasierenden oder rezidivierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region haben eine schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von sechs bis neun Monaten (6-8). Sie sind durch Begleiterscheinungen ihrer Erkrankung wie Schmerzen, Schluckstörungen (Dysphagie), schmerzhaftes Schlucken (Odynophagie), Stimmstörungen (Dysphonie), Ohrenscherzen (Otalgie) und Heiserkeit im täglichen Leben stark beeinträchtigt (9, 10). Diesen Patienten wird bei gutem Allgemeinzustand gegenwärtig in der Erstlinientherapie eine palliative Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit 5-FU und Cetuximab (EXTREME-Protokoll) empfohlen (9, 11-13). Obwohl sich durch diese Kombinationstherapie ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU ergibt, sind neuere Behandlungsmöglichkeiten notwendig, um dem hohen medizinischen Bedarf an effektiveren und/oder verträglicheren Therapien für diese in der Regel nicht mehr kurativ zu behandelnde Patientenpopulation mit schlechter Prognose gerecht zu werden (13).

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: 11. September 2019)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Anwendungsgebiet 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>	(14)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation	Quelle
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>	(15)
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>	(16)
Docetaxel (DOCETAXEL AXIOS)	L01CD02	Kopf-Hals-Karzinome DOCETAXEL AXIOS ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angezeigt.	(17)
5-Fluorouracil (RIBOFLUOR®)	L01BC02	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (...)</li> <li>• Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches: <ul style="list-style-type: none"> <li>– bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen Tumoren</li> <li>– bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung</li> </ul> </li> </ul>	(18)
Methotrexat (METHOTREXAT MEDAC)	L01BA01	Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (...)</li> <li>• Karzinomen 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>	(19)
Mitomycin (UROGIN)	L01DC03	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden Tumoren wirksam: (...) <ul style="list-style-type: none"> <li>• fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumor</li> </ul>	(20)
<b>Hauptgruppe II – Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie</b>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation	Quelle
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.	(21)
<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>	(22)
Nivolumab (OPDIVO®)	L01XC17	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).	(23)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SCC: Squamous Cell Carcinoma; SCCHN: Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck			

Pembrolizumab bewirkt eine antitumorale Reaktion über die Inhibierung des PD-1 Signalwegs wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben. 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 therapeutischen Antikörper wurden unabhängig voneinander von zwei 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. Obwohl die Wirkmechanismen prinzipiell gleich sind, da beide Antikörper das gleiche biologische Zielmolekül haben, können sich demzufolge Unterschiede im klinischen Profil ergeben. So wurden Unterschiede in der Struktur des Bindungskomplexes zwischen PD-1/Pembrolizumab bzw. zwischen PD-1/Nivolumab mittels kristallographischer Studien beschrieben, konkrete Schlüsse auf Wirksamkeit und Sicherheit lassen sich daraus nicht ableiten (24).

### **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 (14).

### ***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 (15).

### ***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 alkylirender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar zellzyklus-unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden (16).

### ***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 (17).

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

5-FU ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches fluoriertes Pyrimidinderivat. Die Hemmung der Zellteilung erfolgt nach Metabolisierung durch die aktiven Metabolite 5-Fluorouridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP).

Bekannte Wirkmechanismen:

- Blockade der DNS-Synthese (Hemmung der Thymidilat-Synthetase durch FdUMP)
- Hemmung der RNS-Synthese (Bildung fehlerhaft strukturierter RNS durch Einbau von FUTP)
- DNA-Strangbrüche nach Einbau von Fluorodesoxyuridintriphosphat (phosphoryliertes FdUMP) in DNS

Die Hemmeffekte zeigen sich vor allem in Zellen, die schnell wachsen und so in höherem Umfang 5-FU aufnehmen (18).

### ***Methotrexat***

Methotrexat gehört zu den antineoplastischen Antimetaboliten. Es hemmt den Folsäurestoffwechsel aufgrund seiner Wirkung auf Dihydrofolat-Reduktase und verringert so die reduzierten Folat-Reserven, welche wichtige Co-Faktoren insbesondere für die DNA-Synthese, Purin-Synthese und Protein-Synthese sind. Darüber hinaus hat das Arzneimittel immunsuppressive und entzündungshemmende Wirkungen (19).

### ***Mitomycin***

Das Antibiotikum Mitomycin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien.

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 (20).

## **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 (21).

## **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.

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 (22).

***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 genetischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums (23).

**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 Dokuments 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 <b>Monotherapie</b> oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq$ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 <sup>b</sup> )	Nein	14.11.2019	A
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie oder <b>in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie</b> zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq$ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 <sup>b</sup> )	Nein	14.11.2019	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation:</p> <p><b>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</b></p> <p><u>Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC)</u></p> <p><u>KEYNOTE-048: Kontrollierte Studie einer Mono- und Kombinationstherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC</u></p> <p>Die Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-048, einer multizentrischen, randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten Studie zur Behandlung des histologisch bestätigten metastasierenden oder rezidivierenden HNSCC der Mundhöhle, des Larynx oder Pharynx bei Patienten untersucht, die keine vorhergehende systemische Therapie ihrer rezidivierenden oder metastasierenden Krebserkrankung erhalten hatten und die als nicht heilbar durch lokale Therapien galten. (...)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studie KEYNOTE 048 sind der Fachinformation zu entnehmen (1).</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma</p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: November (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	12.12.2018
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 in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1-	27.01.2017

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA <sup>®</sup> ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. <sup>a</sup>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden 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).	04.09.2018
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
<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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Renal Cell Carcinoma; 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.*

MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: xx (1).

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

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

Administrative Angaben 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 den für Deutschland relevanten S3-Leitlinien [Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“, S3-Leitlinie Larynxkarzinoms „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms“], 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. MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2019.
2. 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.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. 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).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
6. Dorsey K, Agulnik M. Promising new molecular targeted therapies in head and neck cancer. *Drugs.* 2013;73(4):315-25.
7. Echarri MJ, Lopez-Martin A, Hitt R. Targeted Therapy in Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA-R/M HNSCC). *Cancers (Basel).* 2016;8(3).
8. Weiler A. Die Systemtherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. *SZO.* 2017;1:18-21.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. AWMF-Registernummer: 007/100OL. Langversion 2.0 - Dezember. 2012. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-100OL\\_S3\\_Mundh%C3%B6hlenkarzinom\\_122012-122015-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OL_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf). [Zugriff am: 11.10.2019]
10. Price KA, Cohen EE. Current treatment options for metastatic head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13(1):35-46.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. AWMF-Registernummer: 017/076OL. Langversion 1.0 - Januar. 2019. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version\\_1.0/LL\\_Larynxkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version_1.0/LL_Larynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf). [Zugriff am: 11.10.2019]
12. 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.
13. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-27.
14. STADAPharm GmbH. Fachinformation BLEO-cell® (Bleomycin) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Juli. 2017.
15. onkovis GmbH. Fachinformation CARBOPLATIN ONKOVIS (Carboplatin) 10 mg/ml Infusionslösung. Stand: November. 2016.
16. Accord Healthcare Limited. Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2015.
17. axios Pharma GmbH. Fachinformation DOCETAXEL AXIOS (Docetaxel) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2018.
18. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation RIBOFLUOR® (5-Fluorouracil) 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar. 2017.
19. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation METHOTREXAT MEDAC (Methotrexat) 100 mg/ml Injektionslösung. Stand: April. 2018.
20. APOGEPHA Arzneimittel GmbH. Fachinformation UROCIN (Mitomycin) 20 mg. Stand: September. 2018.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels FOSCAN<sup>®</sup> (Temoporfin) 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: April. 2016.
22. Merck KGaA, DE-Darmstadt. Fachinformation ERBITUX<sup>®</sup> (Cetuximab) 5 mg/ml Infusionslösung. Stand: Mai. 2019.
23. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO<sup>®</sup> (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September. 2019.
24. 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.