

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Trametinib (Mekinist®)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.04.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
2.1  Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1  Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2  Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	6
2.2  Zugelassene Anwendungsgebiete.....	17
2.2.1  Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2  Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	18
2.3  Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	19
Referenzliste für Modul 2 .....	20

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-3 Präparate mit Zulassung für die Indikation Lungenkarzinom: Information gemäß der aktuell gültigen Fachinformation.....	11
Tabelle 2-4 Wirkmechanismen der Chemotherapeutika .....	16
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	18
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	18

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1 Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs. ....	7
Abbildung 2 Molekulare Struktur des MEK-Inhibitors Trametinib. ....	8
Abbildung 3 Molekulare Struktur des BRAF-Inhibitors Dabrafenib. ....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ATP	Adenosintriphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EU	Europäische Union
GARFT	Glycinamid-Ribonucleotidformyltransferase
IHC	Immunhistochemie
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
Nab-Paclitaxel	Paclitaxel als Nanopartikel-Formulierung
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
RNA	Ribonucleic Acid
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TS	Thymidylatsynthase

## 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 0 (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>	Trametinib
<b>Handelsname:</b>	Mekinist®
<b>ATC-Code:</b>	L01XE25

*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
11295429	EU/1/14/931/02	Mekinist® 0,5 mg	30 Filmtabletten
11295412	EU/1/14/931/06	Mekinist® 2 mg	30 Filmtabletten

### 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.*

Trametinib (MEKINIST®; zentrale Zulassung Juni 2014) ist zur Therapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom in der Monotherapie und in der Kombinationstherapie mit Dabrafenib (Tafinlar®) zugelassen. Am 27. März 2017 erfolgte die Zulassungserweiterung für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer; NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation, auf die sich dieses Dossier bezieht.

Die neuere Literatur geht von einer Häufigkeit der BRAF-Mutation von 1–2% beim NSCLC aus, wobei sie am häufigsten im Codon 600 lokalisiert ist (BRAF-V600-Mutation) (1, 2). Die BRAF-V600-Mutation ist etwa bei 58–59% der BRAF-positiven NSCLC nachweisbar (3).

Die BRAF-V600-Mutation nimmt als zentrale Komponente des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs eine Schlüssel-Funktion bei der Kontrolle von Proliferation und Apoptose ein. Durch die Mutation wird der MAPK-Signalweg überaktiviert und es kommt über die gesteigerte Phosphorylierung von MEK zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum (1, 4, 5) (Abbildung 1).

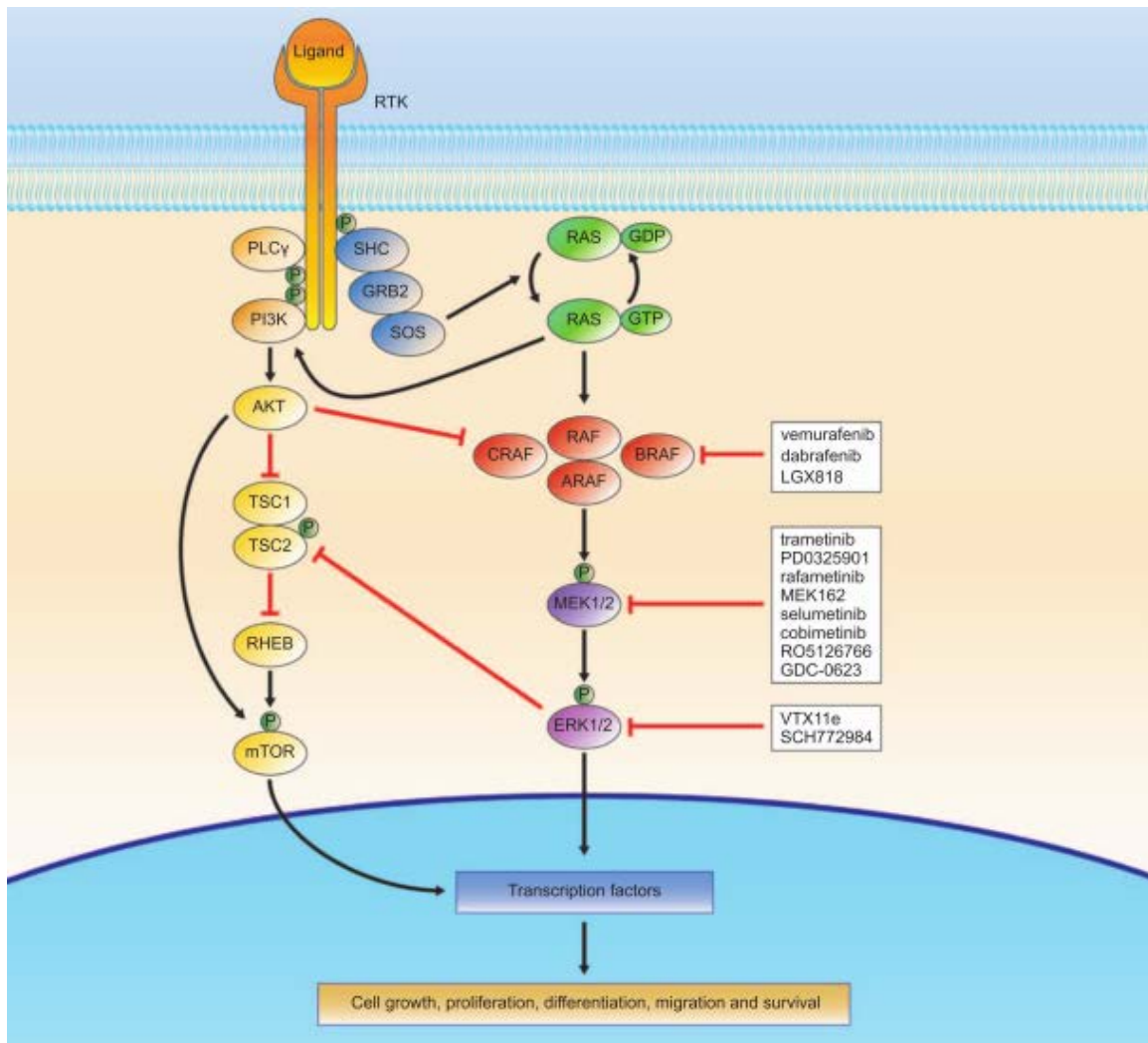


Abbildung 1 Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs.

Quelle: Nguyen-Ngoc et al. 2015 (6)

Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität (7). Trametinib supprimiert ebenso wie Dabrafenib die Spiegel an phosphoryliertem ERK und inhibiert, an anderer Stelle wie Dabrafenib, den MAPK-Signalweg und hemmt so das Tumorwachstum (8). Während Dabrafenib die BRAF-Kinase selbst inhibiert, greift Trametinib an deren Substrat, den beiden Kinasen MEK1 und MEK2, an (Abbildung 1) (8). Beide Wirkstoffe werden in Kombination eingesetzt, um die Inhibition des Signalwegs weiter zu verstärken und so die antiproliferative Wirkung zu verbessern (1, 6, 9, 10).



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die molekulare Formel von Trametinib lautet  $C_{26}H_{23}FIN_5O_4$ . Das Molekulargewicht beträgt 615,4 g/Mol. Es liegt im Arzneimittel als Trametinib-Dimethylsulfoxid vor (8) (Abbildung 2).

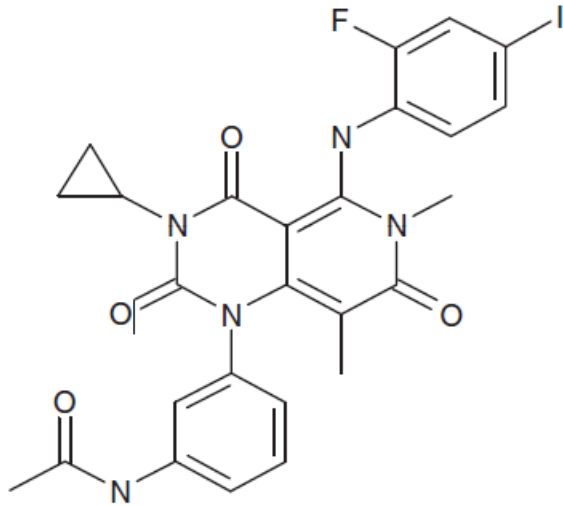


Abbildung 2 Molekulare Struktur des MEK-Inhibitors Trametinib.

Quelle: Gilmartin et al. 2011 (8)

Dabrafenib ist ein selektiver, reversibler und potenter ATP-kompetitiver BRAF-Inhibitor und inhibiert die BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600. Dadurch kommt es durch Suppression der Spiegel an phosphoryliertem ERK zur Inhibition des MAPK-Signalwegs und damit zur Hemmung des Tumorwachstums (11).

Die molekulare Formel von Dabrafenib lautet  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2$ . Das Molekulargewicht beträgt 519,6 g/Mol. Dabrafenib liegt im Arzneimittel als Dabrafenibmesilat vor (12) (Abbildung 3).

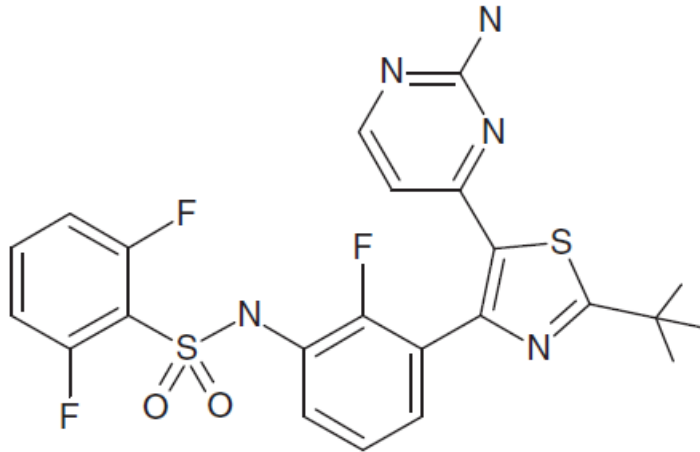


Abbildung 3 Molekulare Struktur des BRAF-Inhibitors Dabrafenib.

Quelle: Gibney & Zager 2013 (12)

*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.*

Sowohl Trametinib als auch Dabrafenib sind bereits als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie für die Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms bei erwachsenen Patienten zugelassen. Die Wirkmechanismen der für das maligne Melanom zugelassenen Arzneimitteln werden in den indikationsspezifischen Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dargestellt (13, 14).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das neue Indikationsgebiet der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie: „Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation“. Im vorherigen Abschnitt wurden bereits die Wirkmechanismen von Trametinib und Dabrafenib beschrieben. Im Folgenden soll daher eine Gegenüberstellung der Wirkmechanismen der weiteren zugelassenen Wirkstoffe in diesem Indikationsgebiet erfolgen.

Zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC sind neben der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie derzeit folgende weiteren Substanzen zugelassen (Tabelle 2-3): Afatinib, Alectinib, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nab-Paclitaxel (Paclitaxel als

Nanopartikel-Formulierung), Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin (15-36). Gemäß der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist außerdem Carboplatin zur palliativen Behandlung des NSCLC verordnungsfähig (37).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Wirkstoff	Anwendungsgebiet
<b>Chemotherapeutika</b>	
Carboplatin	Off-Label-Use für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms.
Gemcitabin	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Docetaxel	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist <u>in Kombination mit Cisplatin</u> zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid	<u>Kombinationstherapie</u> folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%).
Ifosfamid	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Nab-Paclitaxel	ABRAXANE <sup>®</sup> 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.
Mitomycin	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Paclitaxel	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in <u>Kombination mit Cisplatin</u> , zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Vindesin	<u>Kombinationschemotherapie</u> : lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).
Vinorelbin	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung: des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Pemetrexed	ALIMTA <sup>®</sup> ist <u>in Kombination mit Cisplatin</u> angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. ALIMTA <sup>®</sup> 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Anwendungsgebiet
	ALIMTA® in <u>Monotherapie</u> ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
<b>Proteinkinase-Inhibitoren</b>	
Gefitinib	IRESSA® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.
Erlotinib	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): TARCEVA® ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. TARCEVA® ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt. TARCEVA® ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von TARCEVA® sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.
Afatinib	GIOTRIF® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von epidermalen 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. GIOTRIF® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1).
Alectinib	ALECENSA® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.
Crizotinib	XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).
Ceritinib	ZYKADIA® wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.
Nintedanib	VARGATEF® wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Anwendungsgebiet
	Erstlinienchemotherapie.
Osimertinib	TAGRISSO <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).
<b>Antikörper</b>	
Nivolumab	OPDIVO <sup>®</sup> ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
Pembrolizumab	KEYTRUDA <sup>®</sup> 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. KEYTRUDA <sup>®</sup> 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.
Bevacizumab	Bevacizumab wird <u>zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie</u> zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Ramucirumab	CYRAMZA <sup>®</sup> ist in <u>Kombination mit Docetaxel</u> indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.
Necitumumab	PORTRAZZA <sup>®</sup> ist <u>in Kombination mit Gemcitabin-und Cisplatin-Chemotherapie</u> 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.
Abkürzungen: ALK = Anaplastische Lymphom-Kinase, EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor, IHC = Immunhistochemie, NSCLC = non-small cell lung cancer; TKI = Tyrosinkinaseinhibitor	

Da Lungenkarzinome mit BRAF-V600-Mutation in der Regel keine ALK- oder EGFR-Mutationen aufweisen, kommt eine Therapie mit ALK-Inhibitoren (Ceritinib, Crizotinib, Alectinib) oder EGFR-Inhibitoren (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib) für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht (38-40). Daher soll an dieser Stelle auch auf eine weitere Gegenüberstellung des Wirkmechanismus dieser Substanzen mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie verzichtet werden.

### Wirkmechanismen der Chemotherapeutika

Verschiedene **Chemotherapeutika** kommen für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC in Betracht, die alleine oder in Kombination eingesetzt werden können. Dabei werden Medikamente folgender Klassen unterschieden: Platin-haltige Verbindungen

(Cisplatin, Carboplatin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, nab-Paclitaxel), Vincaalkaloide (Vinorelbin, Vindesin), Folsäureanaloga (Pemetrexed), Alkylantien (Ifosfamid), Podophyllotoxin-Derivate (Etoposid) sowie zytotoxische Antibiotika (Mitomycin). Die genauen Wirkmechanismen der eingesetzten Substanzen differieren dabei (Tabelle 2-4), allen ist jedoch gemeinsam, dass sie über unspezifische Mechanismen in Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge eingreifen und so die Proliferation von Zellen hemmen bzw. deren Apoptose induzieren. Aufgrund ihrer bevorzugten Wirkung auf proliferierende Zellen greifen Zytostatika allerdings nicht nur Tumorzellen sondern auch verschiedene regenerative Gewebe an, was zu den vielfältigen Nebenwirkungen einer Chemotherapie führt (41, 42).

### **Wirkmechanismus der Angiogenese-Hemmer**

Mit Nintedanib und Ramucirumab stehen außerdem zwei Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC zur Verfügung, deren Wirkmechanismus auf der Hemmung der Tumorangiogenese beruht. **Nintedanib** gehört wie Dabrafenib und Trametinib zur Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Anders als diese wirkt es aber nicht auf das BRAF- oder MEK-Protein, sondern hemmt die Kinase-Aktivität der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), PDGFR (Platelet-derived Growth Factor Receptor) und FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) (26). Bei **Ramucirumab** handelt es sich um einen humanen Antikörper, der spezifisch an den VEGFR-2 bindet und so die Liganden-stimulierte Aktivierung des Rezeptors durch vaskuläre Wachstumsfaktoren verhindert (31). Durch die beschriebenen Mechanismen interferieren die beiden Wirkstoffe mit der intrazellulären Signalübertragung, die Proliferation und Überleben von Endothelzellen bzw. von perivaskulären Zellen reguliert. Als Folge dessen werden Bildung und Erhalt des Tumorgefäßsystems beeinträchtigt, was schließlich in der Hemmung des Tumorwachstums resultiert.

### **Wirkmechanismus der Immun-Checkpoint-Inhibitoren**

**Nivolumab** und **Pembrolizumab** sind monoklonale Antikörper, die zu einer neuen Klasse von Wirkstoffen, den Immun-Checkpoint-Inhibitoren, gehören und an den auf T-Zellen exprimierten Programmed Death-1-(PD-1)-Rezeptor binden (27, 32). Als negativer Regulator der T-Zellaktivität ist der Rezeptor an der Kontrolle der T-Zellreaktion beteiligt und verhindert so die Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen (Checkpoint-Inhibition) (43, 44). Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch auf Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors gefunden werden, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokin-Ausschüttung. Durch Blockade der Bindung des PD-1-

Rezeptors an die Liganden PD-L1 und PD-L2 verstärken Nivolumab und Pembrolizumab die T-Zellreaktion und verbessern somit die Tumorabwehrreaktion durch das Immunsystem.

### **Zusammenfassung**

Der Wirkmechanismus der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie unterscheidet sich somit von den Wirkmechanismen aller anderen für die Indikation zugelassenen Medikamente. Während Trametinib und Dabrafenib direkt, zielgerichtet und selektiv auf den überaktivierten MAPK-Signalweg der Tumorzellen wirkt, greifen diese entweder unspezifisch alle proliferierenden Zellen an (Chemotherapeutika) oder vermitteln ihre Wirkung indirekt über die Hemmung der Tumorangio-genese (Angiogenese-Hemmer) bzw. die gegen den Tumor gerichtete Immunreaktion (Immun-Checkpoint-Inhibitoren).



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4 Wirkmechanismen der Chemotherapeutika

Substanz	Wirkmechanismus
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 (45).
Cisplatin	Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die ein Schwermetall enthält [cis-Diammin-dichloridoplatin(II)]. Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge. Die Protein- und RNA-Synthese werden in geringerem Umfang gehemmt. Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, könnten auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylierender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar Zellzyklus-unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden (18).
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 (35).
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 (20).
Ifosfamid	Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNA. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNA. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht Zellzyklusphasen-spezifisch (23).
Mitomycin	Mitomycin ist ein aus <i>Streptomyces caespitosus</i> isoliertes Antibiotikum mit antineoplastischer Wirkung. Der Wirkungsmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNA (weniger RNA) mit entsprechender Hemmung der DNA-Synthese. Der Grad der DNA-Schädigung korreliert mit dem klinischen Effekt und ist in resistenten Zellen geringer als in sensiblen. Wie bei anderen Alkylanzien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase (G0) des Zellzyklus befinden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNA-Brüchen führen (24).
Paclitaxel / nab-Paclitaxel	Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose (29). Nab-Paclitaxel ist Paclitaxel, welches an ca. 130 nm große Humanserumalbumin-Nanopartikel gebunden ist, so dass es in einem nicht-kristallinen, amorphen Zustand

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	Wirkmechanismus
	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 (46).
Pemetrexed	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 Glycinamid-Ribonucleotidformyltransferase (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 Polyglutamatsynthase 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 (30).
Vindesin	Vindesin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vincaalkaloide. Vindesin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt (34).
Vinorelbin	Vinorelbin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vincaalkaloide. Vinorelbin hemmt die Tubulinpolymerisation und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli, die axonalen Mikrotubuli werden nur bei hohen Konzentrationen beeinflusst. Die Induktion der Tubulinspiralisierung ist geringer als die unter Vincristin. Vinorelbin blockiert die Mitose in der G2-M-Phase und löst den Zelltod in der Interphase oder bei der nachfolgenden Mitose aus (33).
<p>* Carboplatin besitzt in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC. Aufgrund der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist es jedoch zur palliativen Behandlung des NSCLC im Sinne eines „Off-Label-Use“ verordnungsfähig (37). Aus diesem Grund – und wegen seines hohen Stellenwertes im deutschen Versorgungsalltag – wird es hier dennoch aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: DHFR = Dihydrofolatreduktase; DNA = Deoxyribonucleic Acid; GARFT = Glycinamid-Ribonucleotidformyltransferase; NSCLC = Non-small cell lung cancer; RNA = Ribonucleic Acid; TS = Thymidylatsynthase</p>	

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: 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>
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.	Nein	27.03.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben entstammen der Fachinformation von MEKINIST<sup>®</sup> (7).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	30. Juni 2014

*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.*

Die Angaben entstammen der Fachinformation von MEKINIST® (7).

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

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

Die verwendete Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „PubMed“ und einer Freihandsuche im Internet identifiziert. Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus von Trametinib wurden der Fachinformation sowie dem Kommissionsentscheid entnommen. Die Angaben zur Wirkweise der weiteren zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Indikationsgebiet wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

**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. Caparica R, de Castro G, Jr., Gil-Bazo I, Caglevic C, Calogero R, Giallombardo M, et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer: has finally Janus opened the door? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016.
2. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-26.
3. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3574-9.
4. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004;116(6):855-67.
5. Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. *Expert opinion on drug safety*. 2015;14:559-70.
6. Nguyen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA, Peters S. BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(10):1396-403.
7. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand: März 2017.
8. Gilmartin AG, Bleam MR, Groy A, Moss KG, Minthorn EA, Kulkarni SG, et al. GSK1120212 (JTP-74057) is an inhibitor of MEK activity and activation with favorable pharmacokinetic properties for sustained in vivo pathway inhibition. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):989-1000.
9. Menzies AM, Long GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(8):2035-43.
10. Queirolo P, Picasso V, Spagnolo F. Combined BRAF and MEK inhibition for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(6):519-26.
11. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand: März 2017.
12. Gibney GT, Zager JS. Clinical development of dabrafenib in BRAF mutant melanoma and other malignancies. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2013;9(7):893-9.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dabrafenib (Tafinlar®). Modul 2. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. Stand 16.09.2015; Zugriff am 20.02.2017.
14. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Trametinib (Mekinist®). Modul 2. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. Stand: 16.09.2015; Zugriff am 20.02.2017
15. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Giotrif. Stand: März 2016.
16. Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin. Stand: Januar 2017.
17. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: September 2016.
18. HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Cisplatin-HAEMATO. Stand: Juni 2012.
19. Pfizer Limited. Fachinformation Xalkori. Stand: November 2016.
20. Ribosepharm. Fachinformation Riboposid. Stand: Februar 2017.
21. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Iressa. Stand: Januar 2017.
22. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi. Stand: März 2015.
23. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan. Stand: Januar 2015.
24. Medac. Fachinformation Mitomycin medac. Stand: Mai 2016.
25. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Portrazza. Stand: November 2016.
26. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Vargatef. Stand: Februar 2017.
27. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Opdivo. Stand: November 2016.
28. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Tagrisso. Stand: Januar 2017.
29. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira. Stand: November 2016.
30. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta. Stand: Februar 2016.
31. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza. Stand: Januar 2016.
32. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Keytruda. Stand: Februar 2017.
33. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarelbin. Stand: Oktober 2013.
34. Cellpharm. Fachinformation Eldisine. Stand: Januar 2014.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

35. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Taxotere 20-160 mg. Stand: Mai 2016.
36. Roche Pharma AG. Fachinformation Tarceva. Stand: November 2016.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf>. 2016 Jun 8.
38. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
39. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 514: 543 - 550; 2014.
40. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 455: 1069-1075; 2008.
41. American Cancer Society. Chemotherapy drugs: how they work. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002995-pdf.pdf>. Zugriff am 21.04.2016.
42. Payne S, Miles D. Mechanisms of anticancer drugs. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery* 7Ed: CRC Press; 2008. p. 34-46.
43. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol*. 2006;90:297-339.
44. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med*. 2014;2:662-73.
45. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation Carboplatin Hospira. Stand: Juni 2016.
46. Celgene. Abraxane® 5mg/ml. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016.