

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: KEYTRUDA® (Pembrolizumab) und der PD-1 Signalweg. 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
GEJ	Gastro-Oesophageal Junction (Gastroösophagealer Übergang)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
mg	Milligramm
MHC-1	Major Histocompatibility Complex 1 (Haupthistokompatibilitätskomplex-1)
ml	Milliliter
MSI-H	Microsatellite Instability - High (Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
Nab	Nanoparticle bound
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negatives Mammakarzinom)
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

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“- [PD-1]-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
ATC-Code:	L01FF02
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
10749897	EU/1/15/1024/002	25 mg/ml (100 mg) (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 Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

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 (2, 3). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und PD-L2 (4), die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (1) (siehe auch Abbildung 1). PD-1 und PD-L1/PD-L2 zählen zu den so genannten „Immun-Checkpoints“ (5, 6). 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 (2, 3). 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 (7). Studienergebnisse identifizierten den PD-1/PD-L1-Checkpoint-Signalweg bei humanen Tumoren als einen entscheidenden Mechanismus zur Inhibierung der anti-tumoralen T-Zell-Aktivität (2). Verschiedene solide sowie hämatologische Tumorerkrankungen, beispielsweise das Melanom, das Urothelkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, das primär mediastinale B-Zell-Lymphom, das Hodgkin-Lymphom, sowie auch das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom können überexprimiertes PD-L1 auf ihrer Oberfläche aufweisen (7-10) 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-Zellen inaktivieren (11, 12) (siehe auch Abbildung 1).

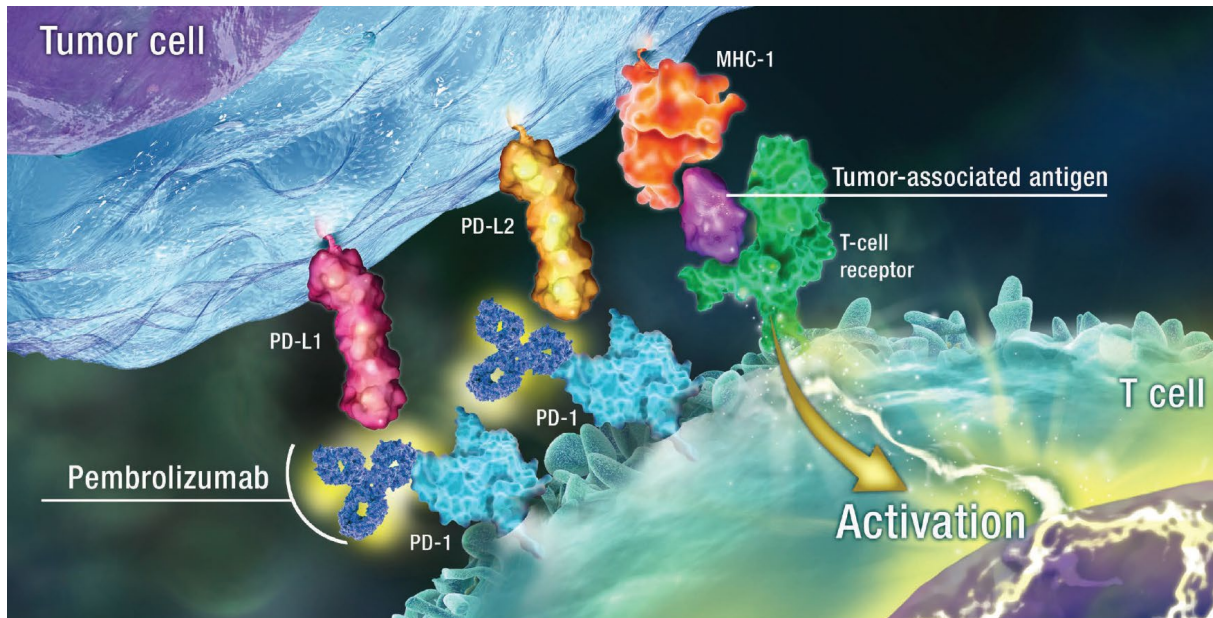


Abbildung 1: KEYTRUDA® (Pembrolizumab) und der PD-1 Signalweg.

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

Quelle: Abbildung Eigentum von MSD

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-Zell-Aktivität. Dadurch bleibt die Tumorantigen-spezifische, zytotoxische T-Zelle aktiv (1).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 2-3: 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 ^a
KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	nein	23.11.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023 (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 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. ^a	22.06.2022
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^b	22.06.2022
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	12.10.2023
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 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 in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 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 nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 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. ^c	27.01.2017
Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. ^d	09.03.2021
Urothelkarzinom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem	06.07.2018

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^e	
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma</i>, HNSCC)	
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 bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma</i>, RCC)	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2021
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	24.01.2022
Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)	
<i>Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)</i> KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms. - zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. <i>Nicht-kolorektale Karzinome</i> KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.^f 	22.06.2022

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Ösophaguskarzinom	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^g	23.11.2023
Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer, TNBC</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.05.2022
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.10.2021
Endometriumkarzinom (<i>endometrial carcinoma, EC</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.	15.11.2021
Zervixkarzinom	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) bei Erwachsenen angezeigt.	25.04.2022
Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (<i>gastro-oesophageal junction, GEJ</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt.	23.08.2023
Biliäres Karzinom	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.12.2023
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen (1).</p> <p>a: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 17.07.2015 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.“</p> <p>b: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 12.12.2018 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“</p>	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>c: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>d: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation (genehmigt am 02.05.2017) wurde der Zulassungstext aktualisiert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „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.“</p> <p>e: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text 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>f: Im Rahmen der formalen Aktualisierung der Zulassungserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) wurde der Wortlaut angepasst. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. - fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.“ <p>Zeitgleich wurde das bereits am 21.01.2021 zugelassene Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms ebenfalls formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.“ Hintergrund dieser formalen Anpassungen war die Aufforderung des EMA Rapporteurs nach Abschluss des Verfahrens zur Indikationserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen.</p> <p>g: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für das HER2-negative Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde die am 24.06.2021 zugelassene Indikation formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“ Hintergrund der formalen Anpassung war die Vermeidung einer doppelten Nennung der Indikation HER2-negatives Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde); GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023 (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 Beschreibung des Wirkmechanismus wurde der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) entnommen (1).

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 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.
2. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control*. 2014;21(3):231-7.
3. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol*. 2014;27(1):39-46.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
12. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.