

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.08.2016

# 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 .....	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	22
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	22

**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 Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel (Stand: 14.06.2016).....	10
Tabelle 2-4: Unterschiede im zugelassenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab und Nivolumab .....	14
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	21
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	22

## 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>
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNA/DNS	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EML-4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
ErbB-Familie	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast growth factor receptor)
Flt-3	Fms-artige Tyrosinproteinkinase 3
GARFT	Glycinamidribonucleotidformyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor)
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Hepatocyte Growth Factor Receptor)
HR	Hazard Ratio
Ig	Immunglobulin
IHC	Immunhistochemie
KI	Konfidenzintervall
Lck	Lymphozyten-spezifische Tyrosinproteinkinase
c-MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
NPM	Nucleophosmin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
RNA/RNS	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RON	Recepteur-d'Origine-Nantais
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
Src	Proto-onkogene Tyrosinproteinkinase Src
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TS	Thymidylatsynthase
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“- (PD-1)-Antikörper)
<b>Handelsname:</b>	KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>ATC-Code:</b>	L01XC18

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10749880	EU/1/15/1024/001	50 mg (nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 25 mg Pembrolizumab)	1 Durchstechflasche mit 50 mg Lyophilisat (Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

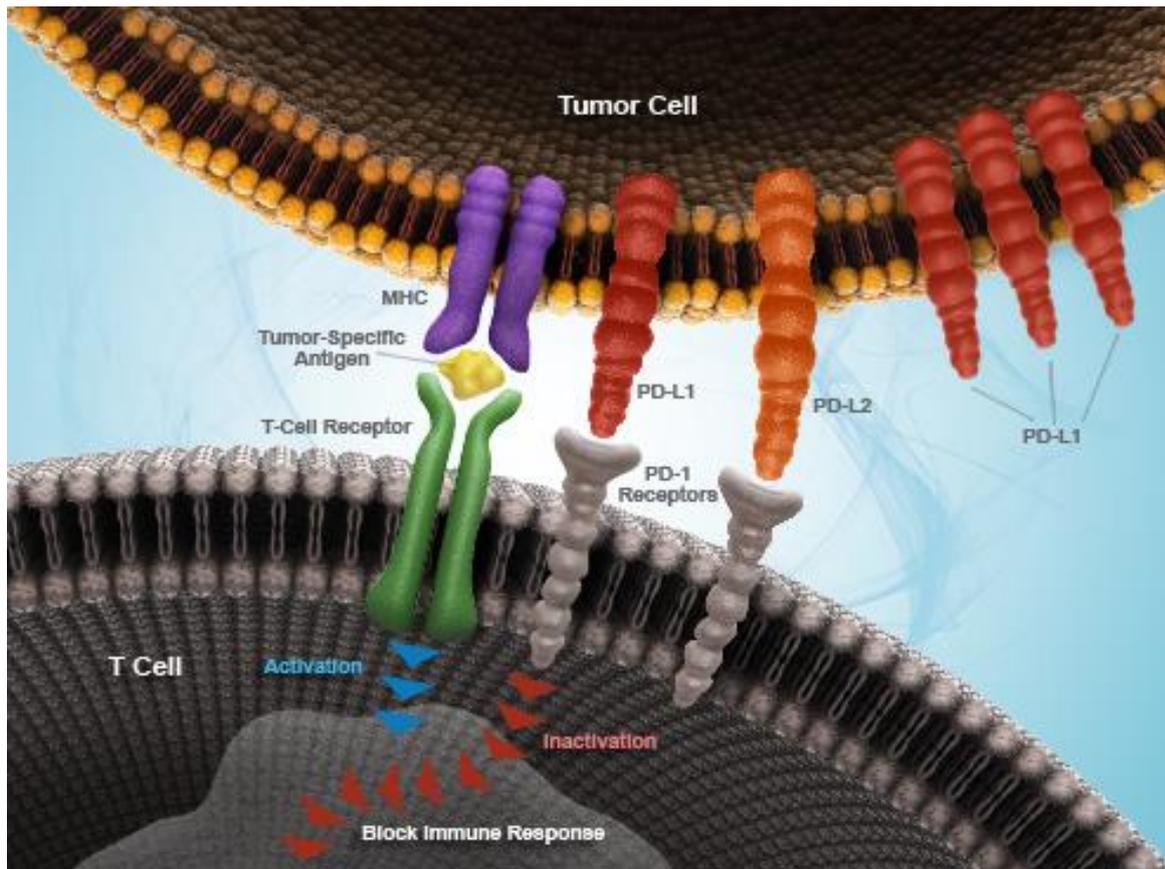
*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### **Wirkmechanismus von KEYTRUDA® (Pembrolizumab)**

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

#### **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).



MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)

PD-1: Programmed Cell Death 1

PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2

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

Quelle: (3)

Neuere Studienergebnisse identifizierten den PD-1-Rezeptor als „Immun-Checkpoint-Signalweg“, den Tumorzellen zur Umgehung der Immunüberwachung nutzen können. Durch Expression der beiden Liganden PD-L1 und PD-L2 können Tumore nämlich 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).

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

**Begriffsklärung:** Im Folgenden bezieht sich der verwendete Begriff „Anwendungsbereich“ auf „Lungenkarzinom“ und der Begriff „Anwendungsgebiet“ auf „fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach Vorbehandlung“ im weiteren Sinne, während sich der verwendete Begriff „Indikation“ auf den für das beschriebene Produkt jeweils zugelassenen Wortlaut beziehen.

**Abgrenzung von KEYTRUDA<sup>®</sup> zu anderen, in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln**

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 (1).

Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet wird KEYTRUDA<sup>®</sup> nur bei Patienten eingesetzt, welche PD-L1 positive Tumore aufweisen, da in klinischen Studien mit Pembrolizumab gezeigt werden konnte, dass die PD-L1 Expression einen prädiktiven Wert im Sinne eines Biomarkers für die Wirksamkeit von Pembrolizumab hat (6, 7) (weitere Ausführungen dazu siehe Modul 3). Vor der Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup> im zugelassenen Anwendungsgebiet muss mittels einer entsprechenden Diagnostik PD-L1 in-vitro an Tumorgewebe des Patienten nachgewiesen werden, um zu bestimmen, ob der Patient für die Therapie infrage kommt (1).

Im Sinne des zugelassenen Anwendungsgebiets von KEYTRUDA<sup>®</sup> steht aus heutiger Sicht erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, um Patienten mit nachweislich PD-L1 positiven Tumoren unabhängig von der dem Tumor zugrunde liegenden Histologie zielgerichtet zu behandeln.

Zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet allgemein, sind folgende in Tabelle 2-3 aufgeführte Arzneimittel in Deutschland zugelassen und werden, bis auf die neu zugelassenen Therapieoptionen Necitumumab, Osimertinib und Ramucirumab, ebenfalls von der derzeitigen in Deutschland aktuellen Leitlinie zur Therapie empfohlen (8). Diese Arzneimittel werden in Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA (9) in die drei Hauptgruppen Chemotherapien (I), Proteinkinase-Inhibitoren (II) und Antikörper (III) unterteilt. Sofern einzelne Wirkstoffe in Deutschland bereits generisch zugelassen sind, wird nach Möglichkeit auf die jeweilige Fachinformation des kostengünstigsten Arzneimittels verwiesen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel (Stand: 14.06.2016)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC- Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
<b>Hauptgruppe I - Chemotherapien</b>			
Cisplatin (CISPLATIN ACCORD®)	L01XA01	CISPLATIN wird angewendet zur Behandlung des: (...) - fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (...) - CISPLATIN kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.	(10)
Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)	L01CD02	(...) DOCETAXEL ACCORD ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. DOCETAXEL ACCORD ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.	(11)
Etoposid (ETOPOSID HEXAL®)	L01CB01	Kombinationstherapie folgender Malignome (bösartige Geschwülste): (...) - palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %)	(12)
Ifosfamid (IFO-CELL®)	L01AA06	(...) Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.	(13)
Mitomycin (MITOMYCIN TEVA®)	L01DC03	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	(14)
Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL®)	L01CD01	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom Paclitaxel HEXAL in Kombination mit Cisplatin ist indiziert für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.	(15)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC- Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Pemetrexed (ALIMTA®)	L01BA04	(...) ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.	(16)
Vindesin (ELDISINE®)	L01CA03	(...) Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).	(17)
Vinorelbin (VINOURELBIN NC)	L01CA04	Vinorelbin ist angezeigt – zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4)	(18)
<b>Hauptgruppe II – Proteinkinase-Inhibitoren</b>			
Afatinib (GIOTRIF®)	L01XE13	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von – epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; – lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.	(19)
Ceritinib (ZYKADIA®)	L01XE28	ZYKADIA wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	(20)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC- Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Crizotinib (XALKORI®)	L01XE16	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 Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).	(21)
Erlotinib (TARCEVA®)	L01XE03	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.	(22)
Gefitinib (IRESSA®)	L01XE02	IRESSA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.	(23)
Necitumumab (PORTRAZZA®)	L01XC22	PORTRAZZA® ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	(24)
Nintedanib (VARGATEF®)	L01XE31	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 Erstlinienchemotherapie.	(25)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC- Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Osimertinib (TAGRISSO <sup>®</sup> )	L01XE35	TAGRISSO 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).	(26)
Ramucirumab (CYRAMZA <sup>®</sup> )	L01XC21	(...) CYRAMZA ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.	(27)
<b>Hauptgruppe III – Antikörper</b>			
Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> )	L01XC17	(...) OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	(28)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; IHC: Immunhistochemie; TK: Tyrosinkinase			

Die Wirkmechanismen der Arzneimittel in den Hauptgruppen I und II unterscheiden sich grundlegend von KEYTRUDA<sup>®</sup>. Das Arzneimittel OPDIVO<sup>®</sup>, welches neben KEYTRUDA<sup>®</sup> der einzige Vertreter der Hauptgruppe III ist, enthält den Wirkstoff Nivolumab. Beide Wirkstoffe, d. h. Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) und Nivolumab (OPDIVO<sup>®</sup>), sind monoklonale, humanisierte/ humane anti-PD-1 Antikörper mit dem gleichen Wirkmechanismus. Beide Wirkstoffe wurden unabhängig voneinander von unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen entwickelt und sind bzgl. des selektierten Klon 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 Wirkstoffe das gleiche biologische Target haben, könnten sich demzufolge Unterschiede im klinischen Profil ergeben. Eine Vergleichsstudie existiert bislang nicht.

Beide Arzneimittel unterscheiden sich im Hinblick auf ihr jeweils zugelassenes Anwendungsgebiet wie in Tabelle 2-4 dargestellt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Unterschiede im zugelassenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab und Nivolumab

	<b>Pembrolizumab (KEYTRUDA®)</b>	<b>Nivolumab (OPDIVO®)</b>
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b>	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.	OPDIVO® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
<b>Stadium der Tumorerkrankung (NSCLC)</b>	Lokal fortgeschritten oder metastasierend	Lokal fortgeschritten oder metastasiert
<b>Histologie der Tumorerkrankung (NSCLC)</b>	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung
<b>Präzisionstherapie</b>	Ja (PD-L1 positive Tumoren)	Nein
<b>Therapielinie</b>	Nach vorheriger Chemotherapie  Bei EGFR/ALK Mutation Nach für diese Tumormutationen zugelassener Vortherapie	Nach vorheriger Chemotherapie
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase		

Quelle: (1, 28)

**Beschreibung der Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 dargestellten in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel (Quellen siehe Tabelle 2-3)****Hauptgruppe I – Chemotherapien*****Cisplatin***

Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die ein Schwermetall enthält [cis-Diammindichloridoplatin(II)]. Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge. Die Protein- und RNA-Synthese werden in geringerem Umfang gehemmt.

Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, könnten auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylierender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften.

Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar zellzyklus-unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden.

***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.

***Etoposid***

Etoposid entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase. Es interagiert mit der DNA-Topoisomerase II; die Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNA Strangbrüchen, die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst. Etoposid in hohen Konzentrationen wirkt auch auf ruhende Zellen zytotoxisch.

***Ifosfamid***

Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids.

Ifosfamid ist in vitro inaktiv und wird vorzugsweise in der Leber durch mikrosomale Enzyme aktiviert. Dabei wird die Substanz am C-4-Atom des Oxazaphosphorinringes hydroxyliert. Es entsteht der Primärmetabolit 4-Hydroxy-Ifosfamid, der mit seinem tautomeren Isoaldophosphamid im Gleichgewicht steht. Isoaldophosphamid zerfällt spontan in Acrolein

und den alkylierenden Metaboliten Isophosphamid-Lost. Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht. Ein alternativer Metabolisierungsweg ist die Oxidation und Dealkylierung der Chlorethylseitenketten. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch.

Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika wie Cyclophosphamid, aber auch anderen Alkylantien ist nicht auszuschließen. Andererseits hat sich gezeigt, dass cyclophosphamidresistente Tumoren oder Rezidive nach Cyclophosphamid-Therapie oftmals noch auf eine Behandlung mit Ifosfamid ansprechen.

### ***Mitomycin***

Das Antibiotikum Mitomycin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien. Mitomycin entfaltet seine zytostatischen Eigenschaften nach Metabolisierung. Nach Reduktion des vorliegenden Chinons zu einem Hydrochinon wird die Methoxygruppe abgespalten, der Aziridinring geöffnet und die Urethanseitenkette abgespalten. Es entsteht dabei ein bifunktionelles Alkylans, das auch in der Lage ist, die komplementären DNS-Stränge quer zu vernetzen. Eine weitere alkylierende Gruppe kann an der Aminogruppe des Hydrochinonringes entstehen. Mitomycin wirkt in der späten G1-, in der S- und in der G2-Phase des Zellzyklus.

### ***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 die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Anordnung oder Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Astern während der Mitose.

### ***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 Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der de novo Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden sind. Pemetrexed wird sowohl von dem reduzierten Folat-Carrier als auch membranständigen folatbindenden Proteintransportsystemen in die Zellen transportiert. Sobald es sich in der

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

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.

***Vindesin***

Vindesin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt.

***Vinorelbin***

Vinorelbin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vinkaalkaloide. 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, wobei es in der Interphase oder bei der nachfolgenden Mitose zum Zelltod kommt.

**Hauptgruppe II – Proteinkinase-Inhibitoren*****Afatinib***

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

***Ceritinib***

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

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

**Crizotinib**

Crizotinib ist ein selektiver niedermolekularer Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) und ihrer onkogenen Varianten (z. B. ALK-Fusionsereignisse und bestimmte ALK-Mutationen). Des Weiteren ist Crizotinib ein Inhibitor der Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (HGFR, c-Met) RTK und der Recepteur-d'Origine-Nantais (RON)-RTK. In biochemischen Assays zeigte Crizotinib eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kinaseaktivität von ALK und c-Met und inhibierte die Phosphorylierung und modulierte Kinase-abhängige Phänotypen in zellbasierten Assays. In Tumorzelllinien, die ALK-Fusionsereignisse (einschließlich EML4-ALK und NPM-ALK) oder Amplifikationen des ALK- oder MET-Genlokus aufwiesen, zeigte Crizotinib eine wirksame und selektive Aktivität zur Wachstumshemmung und induzierte Apoptose. In Mäusen, die Tumorxenotransplantate trugen, welche ALK-Fusionsproteine exprimierten, zeigte Crizotinib eine antitumorale Wirksamkeit, einschließlich einer ausgeprägten zytoreduktiven Anti-Tumor-Aktivität. In vivo war die Wirksamkeit von Crizotinib in Tumoren dosisabhängig und korrelierte mit der pharmakodynamischen Hemmung der Phosphorylierung von ALK-Fusionsproteinen (einschließlich EML4-ALK und NPM-ALK).

**Erlotinib**

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

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

**Gefitinib**

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

Gefitinib ist ein selektiver klein-molekularer Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors. Es ist unabhängig von der Therapielinie bei der Behandlung von

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Patienten wirksam, deren Tumoren aktivierende Mutationen der EGFR-TK-Domäne aufweisen. Bei Patienten mit bekanntermaßen EGFR-mutationsnegativen Tumoren zeigte sich keine klinisch relevante Aktivität.

Die häufigen EGFR-aktivierenden Mutationen (Exon 19 Deletionen; L858R) zeigen zuverlässige Daten für ein Ansprechen, die eine Empfindlichkeit gegenüber Gefitinib unterstützen; zum Beispiel eine HR (95 % KI) für progressionsfreies Überleben von 0,489 (0,336; 0,710) für Gefitinib vs. Kombinations-Chemotherapie [WJTOG3405]. Für Patienten, deren Tumoren weniger häufige Mutationen tragen, sind weniger Daten für ein Ansprechen auf Gefitinib verfügbar. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass G719X, L861Q und S7681 sensibilisierende Mutationen, und T790M allein oder Exon 20 Insertionen allein Resistenzmechanismen sind.

***Necitumumab***

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

***Nintedanib***

Nintedanib ist ein dreifach zielgerichteter Angiokinaseinhibitor, der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptoren (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR 1-3), von Blutplättchen abgeleitete Wachstumsfaktorrezeptoren (platelet-derived growth factor receptors, PDGFR  $\alpha$  und  $\beta$ ) und die Kinaseaktivität von Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR 1-3) blockiert. Nintedanib bindet kompetitiv an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche dieser Rezeptoren und blockiert die intrazelluläre Signalübertragung, die für die Proliferation und das Überleben von Endothelzellen sowie perivaskulären Zellen (Perizyten und vaskuläre glatte Muskelzellen) entscheidend ist. Zusätzlich werden Fms-artige Tyrosinproteinkinase (Flt) 3, lymphozytenspezifische Tyrosinproteinkinase (Lck) und proto-onkogene Tyrosinproteinkinase Src (Src) inhibiert.

***Osimertinib***

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

**Ramucirumab**

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 Mitogenaktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.

**Hauptgruppe III – Antikörper****Nivolumab**

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

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	Nein	29.07.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase			

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

MSD SHARP & DOHME 2016. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2016 (1).

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2016. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-146, Pembrolizumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 06.01.2016 (9).

### 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015

*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.*

MSD SHARP & DOHME 2016. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2016 (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 der in Deutschland aktuell gültigen Leitlinie, den jeweiligen Fachinformationen bzw. den Angaben auf dem Community Register der Europäischen Kommission, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2016.
2. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. [Non-small cell lung cancer: news from immunotherapy]. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2015;140(5):329-33.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. MSD SHARP & DOHME. Discover the PD-1 pathway and its role in cancer. 2014. URL: [http://www.msdhealthnews.gr/newsletter/saved/oncology-july-15/wave-1/Discover\\_the\\_PD-1\\_pathway.pdf](http://www.msdhealthnews.gr/newsletter/saved/oncology-july-15/wave-1/Discover_the_PD-1_pathway.pdf). Zugriff am: 01.07.2016.
4. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annual review of immunology. 2008;26:677-704.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature reviews Cancer. 2012;12(4):252-64.
6. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2015;372(21):2018-28.
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2015.
8. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. Zugriff am: 21.06.2016.
9. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-146, Pembrolizumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 06.01.2016.
10. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Fachinformation CISPLATIN ACCORD® (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2015. URL: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/fachinformationen/FI\\_Cisplatin\\_Accord\\_MR\\_13.04.2015.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_Cisplatin_Accord_MR_13.04.2015.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
11. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für DOCETAXEL ACCORD® (Docetaxel) 20 mg/ 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2016. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002539/WC500128368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
12. HEXAL AG. Fachinformation ETOPOSID HEXAL® (Etoposid) 50 mg/ 100 mg/ 200 mg/ 400 mg/ 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2015. URL: [http://www.hexal.de/praeparate/otc/index\\_hxmod\\_id\\_284\\_ws\\_etoposid\\_med\\_etoposid-hexal.php?schnellinfos=true](http://www.hexal.de/praeparate/otc/index_hxmod_id_284_ws_etoposid_med_etoposid-hexal.php?schnellinfos=true). Zugriff am: 14.06.2016.
13. CELL PHARM GMBH. Fachinformation IFO-CELL® (Ifosfamid) 2 g/-5 g mit 10ml /25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2014. URL: [http://www.cellpharm.com/fileadmin/user\\_upload/Fachbereich/Tumortheraeutika/IFO\\_cell\\_2g\\_5g\\_Konzentrat\\_201403\\_veroeff20140731.pdf](http://www.cellpharm.com/fileadmin/user_upload/Fachbereich/Tumortheraeutika/IFO_cell_2g_5g_Konzentrat_201403_veroeff20140731.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
14. TEVA GMBH. Fachinformation MITOMYCIN TEVA® (Mitomycin) 1 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Februar 2016. URL: <http://www.fachinfo.de>. Zugriff am: 14.06.2016.
15. HEXAL AG. Fachinformation PACLITAXEL HEXAL® (Paclitaxel) 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2014. URL: [http://www.hexal.de/praeparate/otc/index\\_hxmod\\_id\\_353\\_ws\\_paclitaxel\\_med\\_paclitaxel-hexal.php?schnellinfos=true](http://www.hexal.de/praeparate/otc/index_hxmod_id_353_ws_paclitaxel_med_paclitaxel-hexal.php?schnellinfos=true). Zugriff am: 14.06.2016.
16. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ALIMTA® (Pemetrexed) 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2016. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000564/WC500025611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
17. CELL PHARM GMBH. Fachinformation ELDISINE<sup>®</sup> (Vindesin) 5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Mai 2015. URL:  
<https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/06/02/2101926/Oa725723b567b4a77963783e71d3c6c82.pdf>. Zugriff am: 14.06.2016.
  18. HEXAL AG. Fachinformation VINOELBIN NC (Vinorelbin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2013. URL:  
[http://www.hexal.de/praeparate/otc/index\\_hxmod\\_id\\_787\\_ws\\_vinorelbin\\_med\\_vinorelbin-nc.php?schnellinfos=true](http://www.hexal.de/praeparate/otc/index_hxmod_id_787_ws_vinorelbin_med_vinorelbin-nc.php?schnellinfos=true). Zugriff am: 14.06.2016.
  19. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für GIOTRIF<sup>®</sup> (Afatinib) 20 mg/ 30 mg/ 40 mg/ 50 mg Filmtabletten. Stand: März 2016. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002280/WC500152392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
  20. NOVARTIS EUROPHARM LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ZYKADIA<sup>®</sup> (Ceritinib) 150 mg Hartkapseln. Stand: März 2016. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003819/WC500187504.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
  21. PFIZER LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für XALKORI<sup>®</sup> (Crizotinib) 200 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2016. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002489/WC500134759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
  22. ROCHE REGISTRATION LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für TARCEVA<sup>®</sup> (Erlotinib) 25 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2016. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000618/WC500033994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
  23. ASTRAZENECA AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für IRESSA<sup>®</sup> (Gefitinib) 250 mg Filmtabletten. Stand: September 2014. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001016/WC500036358.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
  24. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für PORTRAZZA<sup>®</sup> (Necitumumab) 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2016. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003886/WC500202694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
  25. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für VARGATEF<sup>®</sup> (Nintedanib) 100 mg/ 150 mg Weichkapseln. Stand: Januar 2016. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002569/WC500179970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
  26. ASTRAZENECA AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für TAGRISSO<sup>®</sup> (Osimertinib) 40 mg/ 80 mg Filmtabletten. Stand: März 2016. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004124/WC500202022.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
  27. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für CYRAMZA<sup>®</sup> (Ramucirumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer

- Infusionslösung. Stand: Februar 2016. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.
28. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2016. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf). Zugriff am: 14.06.2016.