

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: 09.02.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
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	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	23
2.4 Referenzliste für Modul 2	24

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: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel (Stand: 09.01.2017).....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-5: 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

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
dCTP	Deoxynukleosidtriphosphate
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
ErbB-Familie	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
Flt-1	Fms-artige Tyrosinproteinkinase 1 (VEGFR-1)
GARFT	Glycinamidribonucleotidformyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor)
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Hepatocyte Growth Factor Receptor)
Ig	Immunglobulin
IHC	Immunhistochemie
KDR	Kinase Insert Domain Receptor (VEGFR-2)
KI	Konfidenzintervall
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
NPM	Nucleophosmin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RNS/RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RON	Recepteur-d'Origine-Nantais
ROS1	Proto-onkogene Tyrosinproteinkinase ROS
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SPARC	Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
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

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“- (PD-1)-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	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 Konzentrat 25 mg Pembrolizumab)	1 Durchstechflasche mit 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
10749897	EU/1/15/1024/002	25 mg/ml (jeder ml des Konzentrats enthält 25 mg Pembrolizumab)	1 Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

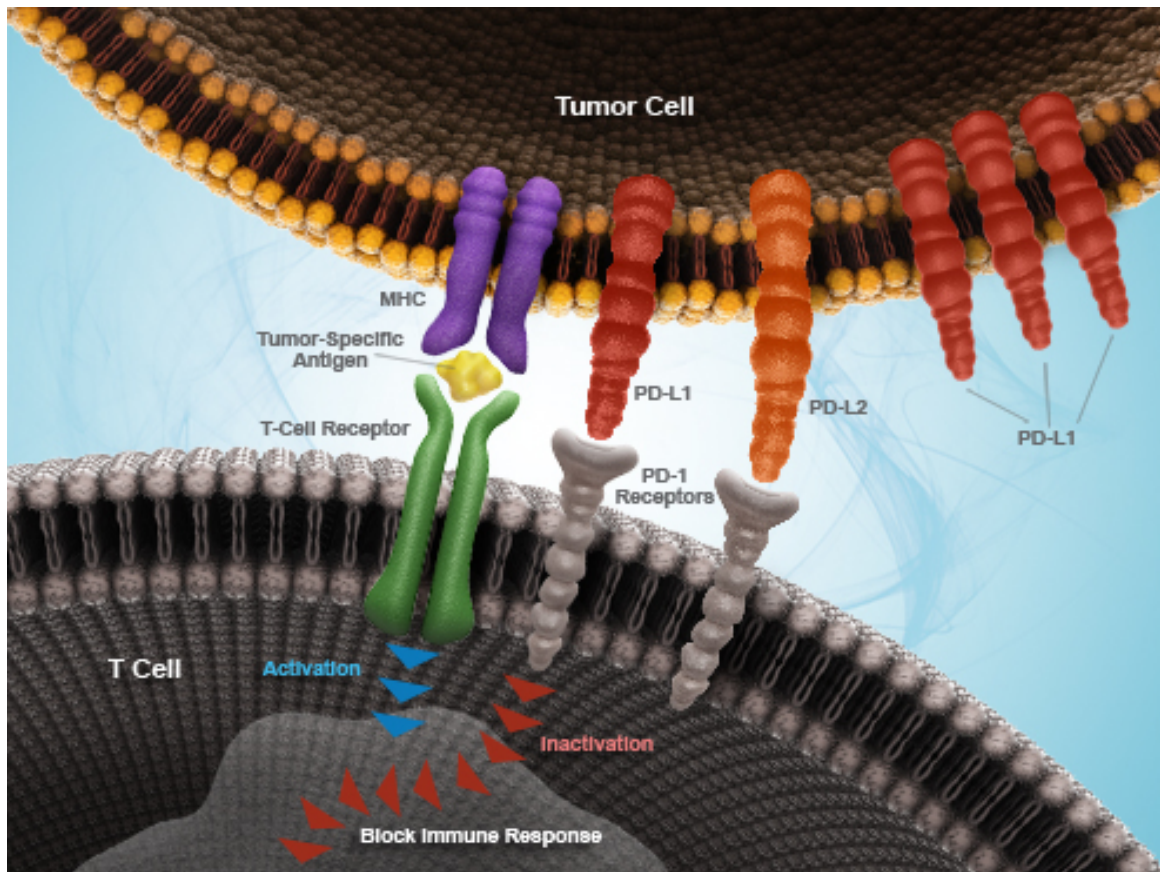
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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, 2).

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 (3).



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: (4)

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 (4-6).

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, 2).

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 „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“ im weiteren Sinne, während sich der verwendete Begriff „Indikation“ auf den für das beschriebene Produkt jeweils zugelassenen Wortlaut der Fachinformation bezieht.

Abgrenzung von KEYTRUDA® zu anderen, in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt (1, 2).

Bisher war KEYTRUDA® im Anwendungsbereich „Lungenkarzinom“ als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 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.

Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung auf nicht vorbehandelte Patienten. Die Nutzenbewertung von KEYTRUDA® bei vorbehandelten Patienten ist Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-08-15-D-251.

Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet nach o.g. Indikationserweiterung wird KEYTRUDA® als Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten eingesetzt, die PD-L1 positive Tumore (TPS ≥ 50 %) aufweisen. In klinischen Studien mit Pembrolizumab konnte gezeigt werden, dass die PD-L1 Expression einen prädiktiven Wert im Sinne eines Biomarkers für die Wirksamkeit von Pembrolizumab hat (7-9) (weitere Ausführungen dazu siehe Modul 3). Vor der Behandlung mit KEYTRUDA® 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, 2).

Im Sinne des zugelassenen Anwendungsgebiets von KEYTRUDA® steht aus heutiger Sicht erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, um Patienten ohne Vorbehandlung

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

mit nachweislich PD-L1 positiven Tumoren (TPS \geq 50 %) unabhängig von der dem Tumor zugrunde liegenden Histologie zielgerichtet zu behandeln.

Zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“, sind folgende in Tabelle 2-3 aufgeführte Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Diese Arzneimittel werden in die 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.

Arzneimittel und Kombinationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Carboplatin sind in Deutschland nicht zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“ zugelassen. Für Carboplatin liegt ein Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage 9 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Off-Label-Use vom 21.11.2006, in Kraft getreten am 23.03.2007 vor (10). Demnach ist Carboplatin in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie haben. Auf dieser Grundlage wird Carboplatin der Hauptgruppe I zugeordnet.

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel (Stand: 09.01.2017)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Hauptgruppe I – Chemotherapien			
Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®])	L01XA02	Indikation gemäß AM-RL Anlage 9 – Off-Label-Use: Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie	(10, 11)
Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®])	L01XA01	4.1 Anwendungsgebiete (...) – fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome	(12)
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.	(13)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Etoposid (ETOPOSID HEXAL®)	L01CB01	Kombinationstherapie folgender Malignome (bösartige Geschwülste): (...) - palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %)	(14)
Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®)	L01BC05	(...) Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.	(15)
Ifosfamid (IFO-CELL®)	L01AA06	(...) Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.	(16)
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	(17)
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.	(18)
Nab-Paclitaxel (Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung) (ABRAXANE®)	L01CD01	(...) ABRAXANE® ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.	(19)

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.	(20)
Vindesin (ELDISINE®)	L01CA03	(...) Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).	(21)
Vinorelbin (VINOURELBIN AXIOS®)	L01CA04	Vinorelbin ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung: – des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4)	(22)
Hauptgruppe II – Proteinkinase-Inhibitoren			
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.	(23)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Crizotinib (XALKORI®)	L01XE16	<p>XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p>	(24)
Erlotinib (TARCEVA®)	L01XE03	<p>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.</p> <p>TARCEVA® ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.</p> <p>Beim Verschreiben von TARCEVA® sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden.</p> <p>Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.</p>	(25)
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.	(26)
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.	(27)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Osimertinib (TAGRISSO®)	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).	(28)
Hauptgruppe III – Antikörper			
Bevacizumab (AVASTIN®)	L01XC07	(...) Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet.	(29)
AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; ROS1: Proto-onkogene Tyrosinproteinkinase ROS; IHC: Immunhistochemie; TK: Tyrosinkinase			

Die Wirkmechanismen der Arzneimittel in den Hauptgruppen I, II und III unterscheiden sich grundlegend von KEYTRUDA®.

Beschreibung der Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 dargestellten in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel (Quellen siehe Tabelle 2-3)

Hauptgruppe I – Chemotherapien

Carboplatin

Carboplatin ist ein antineoplastischer Wirkstoff. Seine Aktivität gegen verschiedene murine und humane Zell-Linien wurde bewiesen.

Ungeachtet des Ortes ihrer Ansiedelung weist Carboplatin eine vergleichbare Aktivität wie Cisplatin gegen ein breites Spektrum von Tumoren auf.

Verfahren der alkalischen Elution und Studien zur DNA-Bindung haben qualitativ ähnliche Wirkungsweisen von Carboplatin und Cisplatin gezeigt. Wie Cisplatin induziert Carboplatin

Veränderungen der superhelikalen Konformation der DNA, was mit einem „Effekt der DNA-Verkürzung“ übereinstimmt.

Cisplatin

Cisplatin ist ein anorganischer Schwermetallkomplex mit zytostatischer Wirkung.

Wenngleich Cisplatin auch direkt mit Makromolekülen reagieren kann, wird doch angenommen, dass es überwiegend in wässriger Lösung, streng abhängig vom pH-Wert, zunächst einem Ligandenaustausch unterliegt und erst dann rasch reagiert. Der hohe Chloridgehalt im Serum hält Cisplatin zunächst in der Dichloro-Form, so dass der Ligandenaustausch zum größten Teil erst nach Diffusion durch die Zellmembran im Zytoplasma erfolgt.

Cisplatin entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch Bindung an alle DNA-Basen, wobei allerdings die N-7-Position des Guanins und des Adenins bevorzugt wird. Die Bindung pro Gramm Makromolekül an RNA ist dabei stärker als an DNA und diejenige an DNA stärker als an Proteine. Den Hauptanteil an DNA-Addukten bilden dabei Monostrangaddukte, die Adenin mit Guanin oder Guanin mit Guanin vernetzen und zusammen ca. 90 % ausmachen. Von besonderer Bedeutung für die zytostatische Wirkung des Cisplatins ist aber die Ausbildung von Quervernetzungen („crosslinks“), obwohl diese quantitativ nur ca. 5 % aller DNA-Addukte ausmachen.

Eine Resistenz gegenüber Cisplatin kann durch stufenweise Vorbehandlung *in vitro* mit Cisplatin induziert werden. Als relevante Resistenzmechanismen werden eine durch Zellmembranfaktoren bedingte geringere Pharmakonaufnahme, eine Anhebung des Sulfhydrylgehaltes (z. B. Glutathion, Metallothionein) im Zytosol und/oder vermehrte DNA-Reparatur angesehen.

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.

Gemcitabin

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

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

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.

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

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

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

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 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 Vinca-Alkaloide.

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.

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.

Crizotinib

Crizotinib ist ein selektiver niedermolekularer Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) und ihrer onkogenen Varianten (z. B. ALK-Fusionsereignisse und bestimmte ALK-Mutationen). Des Weiteren ist Crizotinib ein Inhibitor des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) und des Recepteur-d'Origine-Nantais (RON)-RTK. In biochemischen Assays zeigte Crizotinib eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kinaseaktivität von ALK, ROS1 und c-Met und inhibierte die Phosphorylierung und modulierte Kinase-abhängige Phänotypen in zellbasierten Assays. In Tumorzelllinien, die ALK-Fusionsereignisse (einschließlich Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4 [EML4]-ALK und Nukleophosmin [NPM]-ALK), ROS1-Fusionsereignisse oder

Amplifikationen des ALK- oder MET-Genlokus aufwiesen, zeigte Crizotinib eine wirksame und selektive Aktivität zur Wachstumshemmung und induzierte Apoptose. In Mäusen, die Tumorexotransplantate trugen, welche ALK-Fusionsproteine exprimierten, zeigte Crizotinib eine antitumorale Wirksamkeit, einschließlich einer ausgeprägten zytoreduktiven Anti-Tumor-Aktivität. In vivo war die Wirksamkeit von Crizotinib in Tumoren dosisabhängig und korrelierte mit der pharmakodynamischen Hemmung der Phosphorylierung von ALK-Fusionsproteinen (einschließlich EML4-ALK und NPM-ALK). Crizotinib zeigte außerdem eine ausgeprägte Antitumoraktivität in Maus-Xenotransplantat-Studien, in denen Tumoren aus einer Reihe von NIH-3T3-Zelllinien gebildet wurden, die wichtige ROS1-Fusionsproteine exprimierten, die in Tumoren beim Menschen nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit von Crizotinib in Tumoren war dosisabhängig und korrelierte mit einer Hemmung der ROS1-Phosphorylierung in vivo.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

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.

Hauptgruppe III – Antikörper***Bevacizumab***

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

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. ^b	Nein	27.01.2017 ^b	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung auf nicht vorbehandelte Patienten. Die Nutzenbewertung von KEYTRUDA[®] bei vorbehandelten Patienten ist Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-08-15-D-251.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

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

MSD SHARP & DOHME 2017. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017 (1).

MSD SHARP & DOHME 2017. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017 (2).

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-125, Pembrolizumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 09.04.2014 (30).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2014. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2013-B-125, MK-3475 zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 19.12.2014 (31).

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2013-B-125, Pembrolizumab zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Stand: 25.01.2017 (32).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA [®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA [®] bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben. ^a	29.07.2016
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut wie folgt angepasst: KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD L1 exprimierenden Tumoren (TPS\geq1 %) 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.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

MSD SHARP & DOHME 2017. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017 (1).

MSD SHARP & DOHME 2017. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017 (2).

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[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
3. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. [Non-small cell lung cancer: news from immunotherapy]. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2015;140(5):329-33.
4. 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. Zugriff am: 10.01.2017.
5. 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.
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature reviews Cancer. 2012;12(4):252-64.
7. 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.
8. 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. 2016;387(10027):1540-50.
9. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(19):1823-33.
10. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use Vom 21. November 2006; BAnz. 2007, Nr. 57 (S. 3056). 2007. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-344/2006-11-21-AMR9-Carboplatin_BAnz.pdf. Zugriff am: 10.01.2017.
11. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Fachinformation CARBOPLATIN ACCORD[®] (Carboplatin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_CarboplatinAccord_MR_13.4.2015.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
12. MEDAC GMBH. Fachinformation CISPLATIN (Cisplatin) 0,5 mg/ml Lösung medac. Stand: Januar 2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 09.01.2017.
13. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für DOCETAXEL ACCORD[®] (Docetaxel) 20 mg/ 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
14. 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:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- http://www.hexal.de/praeparate/otc/index_hxmod_id_284_ws_etoposid_med_etoposid-hexal.php?schnellinfos=true. Zugriff am: 09.01.2017.
15. FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH. Fachinformation GEMCITABIN KABI[®] (Gemcitabin) 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 09.01.2017.
 16. CELL PHARM GMBH. Fachinformation IFO-CELL[®] (Ifosfamid) 2 g/-5 g mit 10 ml /25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2015. URL: http://www.cellpharm.com/fileadmin/user_upload/Fachbereich/Tumortheraeutika/IFO-cell_2g_5g_Konzentrat_201512_veroeff20160622.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
 17. TEVA GMBH. Fachinformation MITOMYCIN TEVA[®] (Mitomycin) 1 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: April 2016. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/index.html>. Zugriff am: 09.01.2017.
 18. 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. Zugriff am: 09.01.2017.
 19. CELGENE EUROPE LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ABRAXANE[®] (Nab-Paclitaxel) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Stand: November 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
 20. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ALIMTA[®] (Pemetrexed) 100 mg und 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
 21. CELL PHARM GMBH. Fachinformation ELDISINE[®] (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: 09.01.2017.
 22. AXIOS Pharma GmbH. Fachinformation VINOURELBIN AXIOS[®] (Vinorelbin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2014. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/axiospharma/vinorelbinaxios10mgml.pdf>. Zugriff am: 09.01.2017.
 23. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für GIOTRIF[®] (Afatinib) 20 mg/ 30 mg/ 40 mg/ 50 mg Filmtabletten. Stand: November 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
 24. PFIZER LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für XALKORI[®] (Crizotinib) 200 mg Hartkapseln. Stand: August 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
 25. ROCHE REGISTRATION LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für TARCEVA[®] (Erlotinib) 25 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. ASTRAZENECA AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für IRESSA[®] (Gefitinib) 250 mg Filmtabletten. Stand: September 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
27. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für PORTRAZZA[®] (Necitumumab) 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
28. ASTRAZENECA AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für TAGRISSO[®] (Osimertinib) 40 mg/ 80 mg Filmtabletten. Stand: September 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
29. ROCHE REGISTRATION LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für AVASTIN[®] (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
30. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-125. MK-3475 zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 09.04.2014.
31. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2013-B-125, MK-3475 zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 19.12.2014.
32. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2013-B-125, Pembrolizumab zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Stand: 25.01.2017.