

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: 26.05.2017

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 Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimittel (Stand: 31.03.2017). Wirkstoffe ohne Spezifikation für das Anwendungsgebiet entsprechen möglicherweise nicht den aktuellen Anforderungen an eine datenbasierte Zulassung.....	11
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	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Die Bindung des PD-1 Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Adriamycin (=Doxorubicin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
ADC	Antibody Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff- Konjugat)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMP	Adenosinmonophosphat
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code)
ATP	Adenosintriphosphat
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin (=Doxorubicin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazin und Prednison
BV	Brentuximab Vedotin
Ca ²⁺	Calcium
CD30	Cluster of Differentiation 30 (Zelloberflächenantigen 30)
cHL	Classical Hodgkin Lymphoma (klassisches Hodgkin-Lymphom)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
G1-Phase/G2-Phase	Gap 1 Phase / Gap 2 Phase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HDCT	Hochdosischemotherapie
HL	Hodgkin-Lymphom
HuMAb	Humaner monoklonaler Antikörper

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin
IgG4	Immunglobulin G4
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
M-Phase	Mitosis Phase (Mitosephase)
MTIC	5-(3-Methyltriazin-1-yl)imidazol-4-carboxamid; auch: Monomethyl- triazenoimidazol-carboxamid
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NNR	Nebennierenrinde
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PVAG	Prednison, Vinblastin, Adriamycin (=Doxorubicin), Gemcitabin
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
sALCL	Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)
S-Phase	Synthesis Phase (Synthesephase)
TPS	Tumor Proportion Score

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“- (PD-1)-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01XC18
ATC-Code: Anatomical Therapeutic Chemical Code, mg: Milligramm; ml: Milliliter; PD-1: Programmed Cell Death 1	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

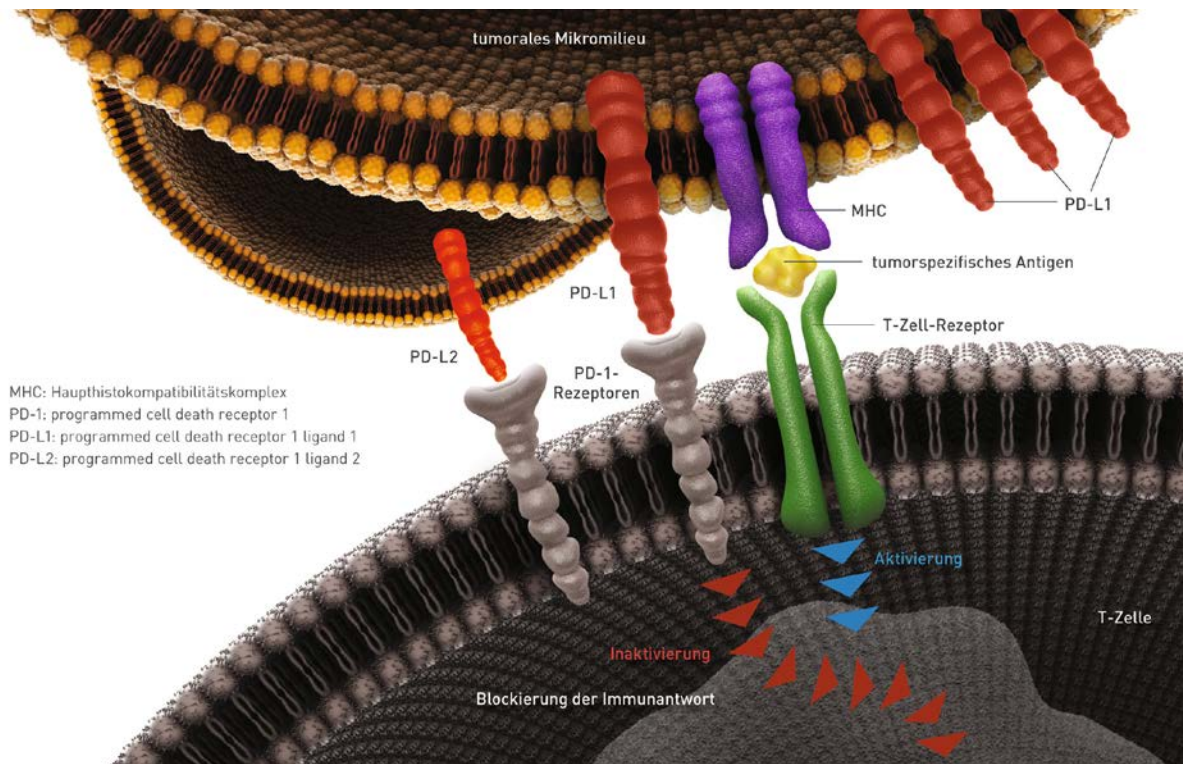
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus von KEYTRUDA® (Pembrolizumab)

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den 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: 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 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 „klassisches Hodgkin-Lymphom“ und der Begriff „Anwendungsgebiet“ auf den Indikations-Wortlaut der Fachinformation von KEYTRUDA[®] und nicht auf das rezidivierende oder refraktäre klassische HL.

KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt (1, 2).

Obwohl etwa 80 % der an einem klassischen HL-erkrankten Patienten mit Hilfe einer risikoadaptierten Behandlung, die eine Chemo- und ggfs. Strahlentherapie umfasst, geheilt werden können (7), werden neue Therapien für die Patienten benötigt, die nicht mit einer Standardtherapie zu heilen sind. Dies gilt besonders für vortherapierte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die häufig refraktär gegenüber der Erstlinientherapie sind und bei denen bereits mehrere Behandlungen versagt haben und Rezidive aufgetreten sind.

Laut der aktuellen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinie¹ ist bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem klassischem HL, die bereits mit drei oder mehr als drei Therapielinien behandelt wurden oder die eine Chemotherapie-resistente Erkrankung aufweisen, die Wahrscheinlichkeit gering, ein dauerhaftes Ansprechen auf eine der verbleibenden, in den Leitlinien empfohlenen Behandlungsmöglichkeiten zu erreichen, zusätzliche Toxizität ist jedoch nicht vermeidbar (8).

Die in den aktuellen deutschen Leitlinien (9, 10) empfohlene Standardtherapie für Patienten, die nach Erstlinientherapie ein Rezidiv erleben oder nicht auf die Behandlung angesprochen haben, besteht aus einer Reinduktionstherapie,

- bei Ansprechen und Eignung gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) mit anschließender auto-SZT (Zweitlinientherapie). Im Rahmen einer erfolgreichen Zweitlinientherapie mit auto-SZT kann überdies eine konsolidierende Erhaltungstherapie mit BV gemäß Zulassung durchgeführt werden (9, 11).
- Bei Nichtansprechen kommen die Patienten nicht für eine SZT in Frage.

¹MSD geht derzeit davon aus, dass die NCCN Leitlinie eine der Grundlagen der Recherche des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) war.

Für Patienten mit einem weiteren Rezidiv steht in der dritten Therapielinie BV zur Verfügung (9, 11).

Für die vierte Therapielinie ist kein Standard festgelegt. Bei Eignung kann entweder eine HDCT gefolgt von einer erneuten auto-SZT oder eine HDCT gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT) durchgeführt werden (9, 10). Bei Nichteignung kommt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien² in Betracht.

KEYTRUDA[®], ein PD-1-Inhibitor, wird gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, eingesetzt. Der PD-1/PD-L1-Reaktionsweg stellt auch für das refraktäre/rezidierte klassische HL eine Rationale für die therapeutische Intervention dar (14). Mit Hilfe von Immunhistochemie und Durchflusszytometrie wurde eine hohe Häufigkeit der PD-L1-Expression bei klassischem HL nachgewiesen (15). Bei nodulär sklerosierendem HL zeigt eine neuere integrierte Analyse eine selektive 9p24.1-Amplifikation, die eine erhöhte PD-L1- und PD-L2-Expression und eine weitere Induktion über Januskinase 2 zur Folge hat (16). Zusätzlich trägt auch die Epstein-Barr-Virusinfektion von malignen Reed-Sternberg-Zellen, die an etwa 40 % der HL beteiligt ist, zur Überexpression von PD-L1 bei (14, 17).

Zur Behandlung von Patienten im Anwendungsbereich sind folgende in Tabelle 2-3 aufgeführte Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Diese Arzneimittel sind in Übereinstimmung mit der Recherche des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) genannt und werden in die Hauptgruppen Chemotherapien (I), Glucocorticoide (II) und Antikörper (III) unterteilt.

² „Von einer Therapie nach Maßgabe des Arztes sind aufgrund der verfügbaren Evidenz palliative Therapieintentionen wie lokale Strahlentherapie oder Chemotherapie oder Best-Supportive-Care umfasst. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ (12). Nach sorgfältiger kritischer Prüfung sämtlicher Fachinformationen umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie außerdem Nivolumab. Nivolumab ist seit 21. November 2016 für das vorliegende Anwendungsgebiet in Europa zugelassen (1, 2, 13).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimittel (Stand: 31.03.2017). Wirkstoffe ohne Spezifikation für das Anwendungsgebiet entsprechen möglicherweise nicht den aktuellen Anforderungen an eine datenbasierte Zulassung.

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Hauptgruppe I – Chemotherapien			
Bleomycinsulfat (Bleomedac®)	L01DC01	(...) – Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I – II) bei schlechter Prognose, fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV) (...) Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.	(18)
Cyclophosphamid (Endoxan)	L01AA01	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: (...) – Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin	(19)
Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed)	L01AX04	(...) Weitere Anwendungsgebiete von Dacarbazin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie sind: – fortgeschrittener Morbus Hodgkin	(20)
Doxorubicin- hydrochlorid (Doxorubicin- hydrochlorid Bendalis)	L01DB01	(...) – Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I – II) bei schlechter Prognose – fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV)	(21)
Etoposid (Etopophos®)	L01CB01	Etopophos ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: (...) – Reinduktionstherapie bei Morbus Hodgkin nach Versagen von Standardtherapien (nicht vollständiges Ansprechen auf bzw. Wiederauftreten nach Standardtherapien)	(22)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Ifosfamid (Holoxan)	L01AA06	Morbus Hodgkin Zur Behandlung von Patienten mit primär progredienten Verläufen und Frührezidiven des Morbus Hodgkin (Dauer der kompletten Remission kürzer als ein Jahr) nach Versagen der chemotherapeutischen bzw. radiochemotherapeutischen Primärtherapie – im Rahmen anerkannter Kombinations-Chemotherapie-Regime, wie z. B. dem MINE Protokoll.	(23)
Lomustin (Cecenu [®])	L01AD02	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: (...) – bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin, wenn die etablierten Chemotherapieschemata nicht mehr wirken	(24)
Procarbazin (Natulan)	L01XB01	Behandlung des Hodgkin-Lymphoms in der Kombinationschemotherapie Natulan wird zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit anderen Zytostatika in einem geeigneten Protokoll eingesetzt.	(25)
Vinblastinsulfat (Vinblastinsulfat Teva [®])	L01CA01	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: (...) – Morbus Hodgkin	(26)
Vincristinsulfat (Vincristinsulfat- TEVA [®])	L01CA02	Vincristinsulfat-TEVA [®] 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: (...) – malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin	(27)
Vindesin (ELDISINE [®])	L01CA03	Kombinationschemotherapie: Morbus Hodgkin nach Versagen der Standardtherapie (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung)	(28)
Hauptgruppe II – Glucocorticoide			
Prednisolon (Prednisolon acis [®])	H02AB06	Hämatologie/Onkologie (...) – Morbus Hodgkin	(29)
Prednison (Prednison acis [®])	H02AB07	Hämatologie/Onkologie (...) – Morbus Hodgkin	(30)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Hauptgruppe III – Antikörper			
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)	L01XC12	ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): 1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1).	(11)
Nivolumab (OPDIVO®)	L01XC12	Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL) OPDIVO ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	(13)
<p>®: Verwendung entsprechend aktueller Fachinformation</p> <p>ASCT bzw. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ATC-Code: Anatomical Therapeutic Chemical Code; CD30: Cluster of Differentiation 30; cHL: classical Hodgkin-Lymphoma; HL: Hodgkin-Lymphom; mg: Milligramm; MINE: Mesna, ml: Milliliter; Ifosamid, Mitoxantron, Etoposid;</p>			

Die Wirkmechanismen aller Arzneimittel in den Hauptgruppen I, II und III, mit Ausnahme von OPDIVO®, unterscheiden sich grundlegend von KEYTRUDA®.

Neben KEYTRUDA® (Pembrolizumab) zählt auch OPDIVO® (Nivolumab) zu den monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörpern. Beide Arzneimittel agieren über den gleichen Wirkmechanismus, sie unterscheiden sich allerdings in ihrem Anwendungsgebiet (siehe Tabelle 2-4). Ihre Wirkstoffe wurden unabhängig voneinander von unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen entwickelt und sind bzgl. des selektierten Klons ihrer jeweiligen Zelllinie anderen Ursprungs. Demzufolge haben beide Antikörper eine unterschiedliche molekulare Struktur, was zu unterschiedlichen Eigenschaften (z. B. Bindungsaffinität, molekulare Bindungsstelle) führen kann. Obwohl die Wirkmechanismen prinzipiell gleich sind, da beide Wirkstoffe das gleiche biologische Target haben, könnten sich infolgedessen Unterschiede im klinischen Profil ergeben.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Europa (EMA)		
	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Nivolumab (OPDIVO®)
Zugelassenes Anwendungsgebiet	KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HLs (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.	OPDIVO® ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.
United States of America (FDA)		
	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Nivolumab (OPDIVO®)
Zugelassenes Anwendungsgebiet	<i>KEYTRUDA® is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL), or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy</i>	<i>OPDIVO® (nivolumab) is indicated for the treatment of patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) that has relapsed or progressed after autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and post-transplantation brentuximab vedotin</i>
ASCT bzw. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; cHL: classical Hodgkin Lymphoma; HL: Hodgkin-Lymphom		

Quelle: (1, 2, 13, 31-33)

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

Entsprechend den aktuellen Leitlinienempfehlungen (8-10) werden verschiedene Chemotherapieschemata zur Behandlung des klassischen HL eingesetzt. Die Empfehlungen zur Therapie richten sich nach den verschiedenen Stadien der Erkrankung bzw. der Vorbehandlung. Unter bestimmten Voraussetzungen werden auch Monotherapien angewandt.

Wirkstoffe, die in derzeit gängigen Schemata zur Chemotherapie vorkommen

(ABVD: *Adriamycin* [=Doxorubicin], *Bleomycin*, *Vinblastin*, *Dacarbazin*; BEACOPP: *Bleomycin*, *Etoposid*, *Adriamycin* [=Doxorubicin], *Cyclophosphamid*, *Vincristin*, *Procarbazin* und *Prednison*; IGEV: *Ifosfamid*, *Gemcitabin*, *Prednisolon*, *Vinorelbin*; PVAG: *Prednison*, *Vinblastin*, *Adriamycin* [=Doxorubicin], *Gemcitabin*)

Die folgenden Textabschnitte wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Bleomycinsulfat

Bleomycin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Antibiotika.

Bleomycin vermag die Replikation von Säugerzellen, aber auch von Viren und Bakterien zu hemmen. Es entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch eine spezifische Bindung an DNA, wobei es zu Einzelstrangbrüchen, in höheren Konzentrationen auch zu Doppelstrangbrüchen führt. Hierbei wirkt Bleomycin als Endonuklease. Die Hemmung der DNA-Synthese ist deutlich stärker als die der RNA-Synthese. Die höchste Empfindlichkeit haben Zellen in der G2- und M-Phase des Zellzyklus.

Eine Inaktivierung von Bleomycin kann durch Hydrolasen, aber auch verschiedene niedrigmolekulare Eiweißfraktionen erfolgen. Eine selektive Organtoxizität von Bleomycin korreliert möglicherweise mit dem betreffenden Gehalt an Bleomycin-Hydrolase in entsprechenden Geweben (18).

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist chemisch dem Stickstofflost verwandt.

Cyclophosphamid ist in vitro inaktiv und wird in vivo überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomerem Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metaboliten (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein).

Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert.

Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika, wie z. B. Ifosfamid, aber auch an deren Alkylantien, ist nicht auszuschließen (19).

Dacarbazin

Dacarbazin ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer Hemmung des Zellwachstums, die vom Zellzyklus unabhängig ist und durch eine Hemmung der DNA-Synthese zustande kommt. Eine alkylierende Wirkung wurde ebenfalls nachgewiesen, und es könnten noch weitere zytostatische Mechanismen durch Dacarbazin beeinflusst werden (20).

Man geht davon aus, dass Dacarbazin selbst keine antineoplastische Wirkung besitzt. Es wird jedoch rasch durch mikrosomale N-Demethylierung in 5-Amino-imidazol-4-carboxamid und ein Methyl-Kation (5-[3-Methyltriazin-1-yl]imidazol-4-carboxamid, MTIC) umgewandelt. MTIC ist für die alkylierenden Wirkungen verantwortlich (vgl. (20)).

Dacarbazin gehört damit zu den Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC (34).

Doxorubicin

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazyklinantibiotika mit antineoplastischen Eigenschaften, das aus *Streptomyces peucetius* var. *caesius* gewonnen wird. Es ist direkt wirksam und bedarf keiner metabolischen Aktivierung, um zytostatisch wirksam zu sein. Durch Spaltung der Glykosidbindung wird es inaktiviert. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Diskutiert werden:

- DNA-Bindungsfähigkeit und daraus folgende Interkalation zwischen Basenpaaren, was zu einer sterischen Hinderung der DNA- und RNA-Synthese führt
- Bildung freier Radikale
- direkte Membranwirkung
- Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität (21)

Etoposidphosphat

Etoposidphosphat wird *in vivo* schnell und vollständig durch Dephosphorylierung in die aktive Substanz Etoposid umgewandelt. Da Etoposidphosphat und Etoposid bioäquivalent sind, können die folgenden Aussagen Etoposid betreffend auf Etoposidphosphat übertragen werden:

Etoposid wirkt antineoplastisch und zytozid. Seine zytozide Wirkung beruht auf DNS-Einzel- und -Doppelstrangbrüchen durch Interaktionen mit dem DNS-Reparaturenzym Topoisomerase II und/oder intrazellulärer Bildung freier Radikale. Etoposid wirkt Zellzyklusphasen-sensitiv und in hohen Konzentrationen auch auf ruhende Zellen zytozid (22).

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 Zellzyklusphasen-spezifisch. 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 (23).

Procarbazin

Procarbazin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen. Die Substanz ist ein Zellzyklus-spezifisches (S-Phase) Zytostatikum mit verschiedenen Wirkrichtungen. Procarbazin hemmt sowohl die Inkorporation von kleinen DNA-Präkursoren als auch die RNA- und Protein-Synthese. Procarbazin vermag die DNA auch direkt durch eine Alkylierungsreaktion zu schädigen (25).

Vinblastin

Vinblastin gehört zu den Vinca-Alkaloiden. Es bindet an Tubulin und unterbricht die mikrotubuläre Funktion sowohl durch Unterbindung der Polymerisation als auch durch Induktion einer Depolymerisation gebildeter Mikrotubuli. Dadurch wird die normale Reorganisation des mikrotubulären Netzwerks gestört, das für die Interphase und Mitose benötigt wird. Neben der Unterbrechung der Mitose scheinen Vinca-Alkaloide auch zytotoxische Wirkungen auf nicht proliferierende Zellen in der G1- und S-Phase hervorzurufen.

Hämatologische Wirkungen: Während der Behandlung mit Vinblastin muss mit Leukopenie gerechnet werden; die Leukozytenzahl ist ein wichtiger Anhaltspunkt, an dem sich die Durchführung der Behandlung orientiert. Im Allgemeinen nehmen Grad und Dauer der Leukopenie mit steigender Dosis zu. Nach Einleiten der Therapie mit Vinblastin ist die niedrigste Leukozytenzahl 5-10 Tage nach der letzten Anwendung zu erwarten. Anschließend erholt sich die Leukozytenzahl relativ schnell (innerhalb von 7-14 Tagen). Unter der niedriger dosierten Erhaltungstherapie stellt Leukopenie in der Regel kein Problem dar. Obwohl die Thrombozytenzahl normalerweise infolge der Behandlung mit Vinblastin nicht signifikant abnimmt, kann es sporadisch zu schwerer Thrombozytopenie kommen; dies ist jedoch seltener der Fall als bei anderen Zytostatika.

Bei Patienten mit einer Knochenmarkdepression infolge vorangegangener Strahlentherapie oder Behandlung mit anderen Onkolytika kann Thrombozytopenie (weniger als 200.000 Thrombozyten pro mm^3) auftreten. Wurde zuvor keine Strahlen- oder andere Chemotherapie angewendet, sinkt die Thrombozytenzahl nur selten auf Werte unter $200.000/\text{mm}^3$, auch wenn Vinblastin eine deutliche Leukopenie hervorruft. In der Regel klingt die Thrombozytopenie innerhalb weniger Tage ab. Die Wirkung von Vinblastin auf die Erythrozytenzahl und den Hb-Spiegel ist normalerweise unbedeutend, sofern keine anderen Behandlungen komplizierend hinzukommen (26).

Vincristinsulfat

Vincristinsulfat ist ein Salz des Alkaloids Vincristin, das aus dem Immergrügewächs *Vinca rosea* L. gewonnen wird.

Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren.

Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein:

- durch Bindung an eine bestimmten Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes
- durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus
- durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird.

Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNA- und DNA-Synthese, zyklische AMP, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca^{2+} -Transport-ATPase (27).

Wirkstoffe, die nicht in derzeit gängigen Schemata zur Chemotherapie vorkommen

Lomustin

Der Ceeenu-Wirkstoff Lomustin zerfällt unter physiologischen Bedingungen in ein Alkyldiazohydroxid und ein Alkylisocyanat. Ersteres wirkt alkylierend auf die Cytosin- und Guaninmoleküle der DNS und führt zu DNS-Zwischenstrangvernetzungen. Das Alkylisocyanat reagiert unter Carbamoylierung mit zelleigenen Proteinen (24).

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 (28).

Hauptgruppe II – Glucocorticoide**Wirkstoffe, die in derzeit gängigen Schemata zur Chemotherapie vorkommen**

(IGE_V: Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin; PVAG: Prednison, Vinblastin, Adriamycin [=Doxorubicin], Gemcitabin)

Prednisolon

Prednisolon ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie.

Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.

Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Prednisolon das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei etwa 5 mg Prednisolon 20 mg Hydrocortison. Wegen der nur geringen mineralocorticoiden Wirkung von Prednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der NNR-Funktion zusätzlich ein Mineralocorticoid gegeben werden.

Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Prednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden.

In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednisolon rasch antiinflammatorisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).

Längerdauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der NNR.

Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene und beim Prednisolon noch nachweisbare mineralotrope Effekt kann eine Überwachung der Serumelektrolyte erfordern.

Die Wirkung von Prednisolon bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität.

Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde:

Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf β_2 -Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche (29).

Prednison

Siehe Prednisolon (30).

Hauptgruppe III – Antikörper

Brentuximab Vedotin (BV)

Brentuximab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das ein Zytostatikum freisetzt, und selektiv bei CD30 tragenden Tumorzellen eine Apoptose auslöst. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass die biologische Aktivität von Brentuximab Vedotin auf einem mehrstufigen Prozess beruht. Durch Bindung des ADC an CD30 auf der Zelloberfläche wird die Internalisierung des ADC-CD30-Komplexes ausgelöst, der dann in das lysosomale Kompartiment eingeschleust wird. Innerhalb der Zelle wird durch eine proteolytische Spaltung ein klar definierter aktiver Bestandteil, MMAE, freigesetzt. Die Bindung von MMAE an Tubulin stört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, wodurch der Zellzyklus unterbrochen und ein programmierter Zelltod der CD30-exprimierenden Tumorzelle ausgelöst wird.

Bei klassischem HL und sALCL ist CD30 als Antigen auf der Oberfläche der malignen Zellen exprimiert. Diese Expression ist unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus. Diese Eigenschaften machen aus CD30 ein Ziel für eine therapeutische Intervention. Durch den auf CD30 gerichteten Wirkmechanismus ist Brentuximab Vedotin in der Lage, Chemotherapie-Resistenzen zu überwinden, da CD30 gleichbleibend bei Patienten exprimiert wird, die refraktär auf Kombinationschemotherapien sind, ungeachtet dem vorherigen Transplantationsstatus. Der auf CD30 gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin, die fortgesetzte Expression von CD30 im Verlauf einer klassischen HL- oder sALCL-Erkrankung und bei unterschiedlichen Vortherapien sowie die klinische Evidenz für eine Wirkung in zwei CD30-positiven malignen Erkrankungen nach verschiedenen vorausgegangenen Therapielinien bilden eine biologische Begründung für die Verwendung bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem HL und sALCL mit und ohne vorausgegangener autologen Stammzelltransplantation.

Die Beteiligung von anderen Antikörperassoziierten Funktionen am Wirkmechanismus wurde nicht ausgeschlossen (11).

Nivolumab

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den "Programmed Death"-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums (13).

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 ^a
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.	Nein	02.05.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin-Lymphom			

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

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

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

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-086, Pembrolizumab zur Behandlung des rezidivierenden klassischen Morbus Hodgkin Stand: 11.10.2016 (12).

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 [®] 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 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 ^a .	29.07.2016
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
<p>a: aktuelles Label gemäß formaler Labeländerung vom 27.01.2017: KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA[®] ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

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 GMBH 2017. Fachinformation KEYTRUDA[®] 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: Mai 2017 (1).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 aktuellen NCCN Leitlinie, den in Deutschland aktuell gültigen Leitlinien (Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [DGHO], Hodgkin Lymphom; S3-Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. [AWMF], Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten), den jeweiligen Fachinformationen, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: Mai 2017.
3. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. [Non-small cell lung cancer: news from immunotherapy]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2015;140(5):329-33.
4. MSD SHARP & DOHME. Discover the PD-1 pathway and its role in cancer. 2014. (11.01.2017)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%20the%20PD-1%20pathway.pdf). Zugriff am: 11.04.2017.
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. Borchmann P, Eichenauer DA, Engert A. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. Nature reviews Clinical oncology. 2012;9(8):450-9.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hodgkin Lymphoma, Version 1.2017. Stand: 1.03.2017. URL: <https://www.nccn.org/>. Zugriff am: 27.04.2017.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Hodgkin Lymphom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, Stand: Februar 2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>. Zugriff am: 26.04.2017.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin

- Lymphoms bei erwachsenen Patienten", Version 1.0. . 2013. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-0291_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
11. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ADCETRIS[®] (Brentuximab Vedotin) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2016-B-086 Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) zur Behandlung des refraktären, rezidivierenden (nach mindestens drei vorherigen Therapielinien) klassischen Morbus Hodgkin. Stand: 11.10.2016.
 13. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO[®] (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 19.04.2017.
 14. Goodman A, Patel SP, Kurzrock R. PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas. Nature reviews Clinical oncology. 2016.
 15. Wilcox RA, Feldman AL, Wada DA, et al. B7-H1 (PD-L1, CD274) suppresses host immunity in T-cell lymphoproliferative disorders. Blood. 2009;114(10):2149-58.
 16. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2010;116(17):3268-77.
 17. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(6):1611-8.
 18. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Bleomedac[®] (Bleomycinsulfat) 7-10/14-20 mg Durchstechflasche. Stand: April 2015. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
 19. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) 100/200/500/1000 mg Durchstechflasche. Stand: Januar 2015. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
 20. Lipomed GmbH. Fachinformation Dacarbazin Lipomed (Dacarbazincitrat) 200 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand: Juni 2014. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
 21. Bendalis GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis (Doxorubicinhydrochlorid) 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: Mai 2014. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
 22. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA. Fachinformation Etopophos[®] (Etoposidphosphat) 100 mg/1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2015. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
 23. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan (Ifosfamid) 0,2/0,5/1/2/3/4/5 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-oder Infusionslösung. Stand: Januar 2015. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
 24. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cecenu[®] (Lomustin) 40 mg Kapsel. Stand: Dezember 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. sigma-tau Arzneimittel GmbH. Fachinformation Natulan (Procarbazinhydrochlorid) 58,3 mg Hartkapsel. Stand: August 2015. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
26. TEVA GmbH. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva[®] (Vinblastinsulfat) 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: September 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
27. TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA[®] (Vincristinsulfat) 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: März 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
28. cell pharm GmbH. Fachinformation ELDISINE[®] (Vindesinsulfat) 5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Mai 2015. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
29. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednisolon acis[®] (Prednisolon) 5/10/20/50 mg Tabletten. Stand: Februar 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 11.04.2017.
30. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis[®] (Prednison) 5/20/50 mg Tabletten. Stand: Februar 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 19.04.2017.
31. MSD SHARP & DOHME. Full prescribing information for KEYTRUDA (pembrolizumab) for injection, for intravenous use and KEYTRUDA (pembrolizumab) injection, for intravenous use. Revised: March 2017. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s017s0181bl.pdf. Zugriff am: 22.05.2017.
32. Bristol-Myers Squibb Company. Full prescribing information for OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. Revised: May 2017. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s0311bl.pdf. Zugriff am: 22.05.2017.
33. Kasamon YL, de Claro RA, Wang Y, Shen YL, Farrell AT, Pazdur R. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Relapsed or Progressive Classical Hodgkin Lymphoma. The oncologist. 2017.
34. MSD SHARP & DOHME. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Pembrolizumab (Keytruda[®]). Modul 2, Stand: 14.08.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-929/2015-08-14_Modul2_Pembrolizumab.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.