

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: 06.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes und/oder metastasierendes „Urothelkarzinom“ bzw. „Harnblasenkarzinom“ zugelassenen Arzneimittel (Stand: 02.08.2017).....	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
dCTP	Deoxycytidin-Triphosphat
dFdC	Difluorodeoxycytidin
dFdCDP	Difluorodeoxycytidin-Diphosphat
dFdCTP	Difluorodeoxycytidin-Triphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
FDA	Food and Drug Administration
HL	Hodgkin-Lymphom
HuMAb	Humaner monoklonaler Antikörper
IgG4	Immunglobulin-G4
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
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
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species)
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

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 (100 mg) (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

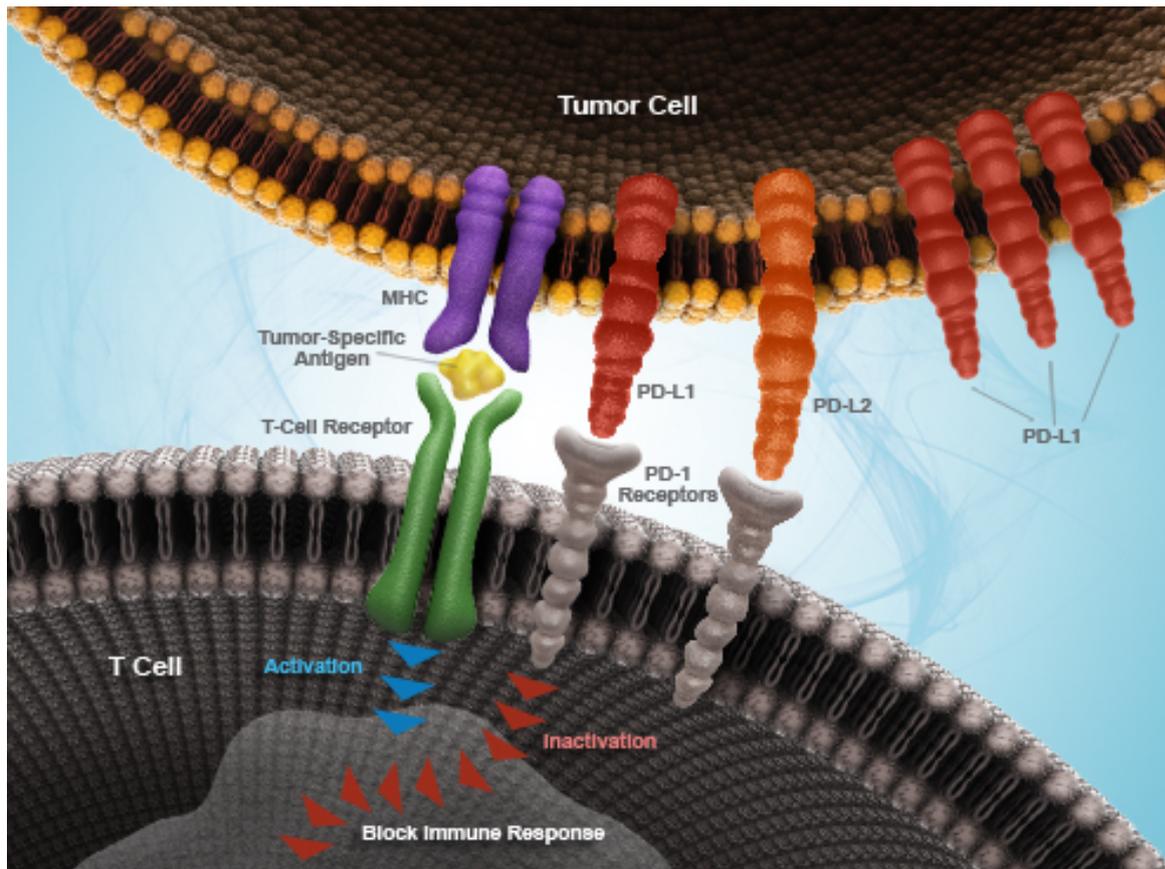
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus von KEYTRUDA® (Pembrolizumab)

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den „Programmed Cell Death 1“ (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden „Programmed Cell Death-Ligand 1“ (PD-L1) und „Programmed Cell Death-Ligand 2“ (PD-L2) blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (1, 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).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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“ im weitesten Sinne auf „Urothelkarzinom“ und der Begriff „Anwendungsgebiet“ präzisiert auf „fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Urothel- bzw. Harnblasenkarzinom“, während sich der verwendete Begriff „Indikation“ auf den für das beschriebene Produkt jeweils zugelassenen Wortlaut der jeweiligen Fachinformation bezieht. In vielen Fällen wird in der zugelassenen Indikation lediglich der Begriff „Harnblasenkarzinom“ genannt.

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

Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterungen (1, 2):

- 1) KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt (Anwendungsgebiet A).
- 2) KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (Anwendungsgebiet B).

Zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes und/oder metastasierendes „Urothelkarzinom“ bzw. „Harnblasenkarzinom“, sind folgende in Tabelle 2-3 aufgeführte Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Diese Arzneimittel werden in die Hauptgruppen Chemotherapien (I) und Antikörper (II) unterteilt. Sofern einzelne Wirkstoffe in Deutschland bereits generisch zugelassen sind, wird nach Möglichkeit auf die jeweilige Fachinformation des kostengünstigsten Arzneimittels verwiesen.

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes und/oder metastasierendes „Urothelkarzinom“ bzw. „Harnblasenkarzinom“ zugelassenen Arzneimittel (Stand: 02.08.2017)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Hauptgruppe I – Chemotherapien			
Cisplatin (CISPLATIN ACCORD®)	L01XA01	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: (...) - fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms	(7)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Doxorubicin (ADRIMEDAC®)	L01DB01	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: (...) <ul style="list-style-type: none"> - Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms - Intravesikale Rezidivprophylaxe beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.	(8)
Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®)	L01BC05	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.	(9)
Vinflunin (JAVLOR®)	L01CA05	Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung.	(10, 11)
Methotrexat (METHOTREXAT MEDAC®)	L01BA01	Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: (...) <ul style="list-style-type: none"> - Harnblasenkarzinomen in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln	(12)
Hauptgruppe II – Antikörper			
Atezolizumab (TECENTRIQ®) ^a		Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) after prior platinum-containing chemotherapy or who are considered cisplatin ineligible.	(13)
Nivolumab (OPDIVO®)		Urothelkarzinom OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	(14)
a: Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lag noch keine deutsche Fachinformation von Atezolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms vor, daher wurden die Angaben der CHMP Opinion entnommen (13).			
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use.			

Die Wirkmechanismen der Arzneimittel in der Hauptgruppen I unterscheiden sich grundlegend von KEYTRUDA®, wohingegen Nivolumab und Atezolizumab ebenfalls über den „PD-1/PD-L1-Immun-Checkpoint-Signalweg“ wirken: Nivolumab ist wie Pembrolizumab ein PD-1-Rezeptor-Antikörper, Atezolizumab ein PD-L1-Antikörper (siehe Beschreibung Wirkmechanismen unten).

Weitere relevante in Deutschland nicht zugelassene Arzneimittel

Die folgenden Arzneimittel sind in Deutschland nicht zur Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierenden Urothelkarzinoms zugelassen, stellen jedoch aus medizinischer Sicht wichtige Behandlungsalternativen dar.

Carboplatin

Die aktuellen Therapieleitlinien sehen eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Gemcitabin in der Erstlinie vor, sofern die Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da bis zu 50 % der Patienten aufgrund von Komorbiditäten, Alter oder Problemen im Harnbereich für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind (15, 16). Cisplatin und Carboplatin unterscheiden sich nicht statistisch signifikant in ihrer Wirksamkeit, die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin war jedoch weniger toxisch (17).

Docetaxel/Paclitaxel

In der Zweitlinie nach Versagen einer Platin-haltigen Chemotherapie gibt es neben Vinflunin als Alternative auch die Empfehlung für eine Taxan-basierte Chemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel. Da sich die Taxane im Nebenwirkungsprofil von Vinflunin unterscheiden, bieten beide Therapien eine wichtige Alternative für Patienten, bei denen eine Therapie mit Vinflunin nicht angezeigt ist (16, 18-20).

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

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

Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, könnten auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylierender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar zellzyklus-unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden (7).

Doxorubicin

Doxorubicin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum. Es entfaltet seine antineoplastische Wirkung über zytotoxische Wirkmechanismen, insbesondere die DNA-Interkalation, die Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Diese wirken sich alle schädlich auf die DNA-Synthese aus: Die Interkalation des Doxorubicinmoleküls führt zur Hemmung von RNA- und DNA-Polymerasen durch Störung der Basenerkennung und Sequenzspezifität. Durch die Hemmung der Topoisomerase II kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA-Helix. Die DNA-Spaltung ist ebenfalls auf die chemische Reaktion mit hochreaktiven Sauerstoffspezies wie dem Hydroxyl-Radikal OH⁻ zurückzuführen. Mutagenese und Chromosomenaberrationen sind die Folge.

Die Spezifität der Doxorubicin-Toxizität scheint primär mit der proliferativen Aktivität normaler Gewebe zusammenzuhängen. Daher werden von den normalen Geweben in erster Linie das Knochenmark, der Gastrointestinaltrakt und die Keimdrüsen geschädigt.

Eine wichtige Ursache für ein Therapieversagen ist bei Doxorubicin und anderen Anthrazyklinen die Resistenzentwicklung. In dem Versuch, die Zellresistenz gegenüber Doxorubicin zu überwinden, wurde die Anwendung von Calciumantagonisten wie Verapamil in Betracht gezogen, da die Zellmembran die primäre Zielstruktur ist. Verapamil hemmt den langsamen Calciumkanal und kann die zelluläre Aufnahme von Doxorubicin erhöhen. Eine Kombination aus Doxorubicin und Verapamil geht in tierexperimentellen Untersuchungen mit schweren toxischen Wirkungen einher (8).

Gemcitabin

Gemcitabin wirkt in zahlreichen Kulturen von menschlichen und murinen Tumorzellen deutlich zytotoxisch. Es wirkt zellphasenspezifisch, wobei hauptsächlich Zellen während der DNA-Synthese (S-Phase) abgetötet werden; unter bestimmten Bedingungen wird die Zellprogression am Übergang von der G1- zur S-Phase blockiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin in vitro ist sowohl konzentrations- als auch zeitabhängig.

Zellmetabolismus und Wirkmechanismus: Gemcitabin (Difluorodeoxycytidin, dFdC), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nukleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNA-Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP: Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Deoxynukleosid-Triphosphate (dCTP) für die DNA-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 DNA (Selbstpotenzierung). Außerdem kann in geringem Ausmaß ebenfalls Gemcitabin in die RNA eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNA verstärkt. Die DNA-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNA-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNA eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den

DNA-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNA-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNA scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren (9).

Vinflunin

Vinflunin bindet an Tubulin an oder in der Nähe von Vinca-Bindungsstellen und verhindert somit die Polymerisation zu Mikrotubuli. Vinflunin bewirkt in der Folge eine Suppression der Filamentbewegung (Treadmilling), eine Störung der Dynamik der Mikrotubuli, eine Inhibierung der Mitose und eine Induktion der Apoptose. Vinflunin zeigt in vivo eine signifikante antitumorale Wirksamkeit gegen ein großes Spektrum humaner Mausxenotransplantate; diese Wirksamkeit ergab sich sowohl hinsichtlich der Überlebenszeitverlängerung wie auch hinsichtlich der Inhibition des Tumorwachstums (10).

Methotrexat

Methotrexat gehört zu den antineoplastischen Antimetaboliten. Es hemmt den Folsäurestoffwechsel aufgrund seiner Wirkung auf Dihydrofolat-Reduktase und verringert so die reduzierten Folat-Reserven, welche wichtige Co-Faktoren insbesondere für die DNA-Synthese, Purin-Synthese und Protein-Synthese sind. Darüber hinaus hat das Arzneimittel immunsuppressive und entzündungshemmende Wirkungen (12).

Hauptgruppe II – Antikörper

Atezolizumab

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung war noch kein European Public Assessment Report zu Atezolizumab verfügbar, daher stammen die im Folgenden beschriebenen Informationen zum Wirkmechanismus aus den Angaben der U.S. Food and Drug Administration (FDA) (21):

„PD-L1 may be expressed on tumor cells and/or tumor-infiltrating immune cells and can contribute to the inhibition of the anti-tumor immune response in the tumor microenvironment. Binding of PD-L1 to the PD-1 and B7.1 receptors found on T cells and antigen presenting cells suppresses cytotoxic T-cell activity, T-cell proliferation and cytokine production.

Atezolizumab is a monoclonal antibody that binds to PD-L1 and blocks its interactions with both PD-1 and B7.1 receptors. This releases the PD-L1/PD-1 mediated inhibition of the immune response, including activation of the anti-tumor immune response without inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity. In syngeneic mouse tumor models, blocking PD-L1 activity resulted in decreased tumor growth.“

Nivolumab

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4 (IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den 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 (14).

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 Dossiers 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 Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.	Nein	24.08.2017	A
KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	Nein	24.08.2017	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation Klinische Wirksamkeit und Sicherheit <u>Urothelkarzinom</u> KEYNOTE-045: Kontrollierte Studie bei Patienten mit Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-045, einer multizentrischen, randomisierten (1:1), kontrollierten Studie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patienten mit Fortschreiten der Krebserkrankung unter oder nach einer Platin-basierten Therapie untersucht. Voraussetzung war, dass die Patienten eine Platin-basierte Erstlinientherapie für die lokal fortgeschrittene/metastasierende Erkrankung oder eine Platin-basierte neoadjuvante/adjuvante Therapie bei Rezidiv/Progression nach ≤12 Monaten nach Abschluss der Therapie erhalten hatten. (...) Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studie KEYNOTE-045 sind der Fachinformation zu entnehmen (1, 2).</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: August 2017 (1).

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 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. ^a	29.07.2016
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
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.	02.05.2017
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst (27.01.2017). Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: 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.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HL: Hodgkin-Lymphom; 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: August 2017 (1).

MSD SHARP & DOHME 2017. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 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 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 der Information: August 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: August 2017.
3. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie. 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.mshealthnews.gr/newsletter/saved/oncology-july-15/wave-1/Discover_the_PD-1_pathway.pdf. Zugriff am: 21.07.2017.
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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature reviews Cancer. 2012;12(4):252-64.
7. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Fachinformation CISPLATIN ACCORD® (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2015.
8. MEDAC GMBH. Fachinformation ADRIMEDAC® (Doxorubicin) 2 mg/ml Infusionslösung; Stand der Information: September 2013.
9. FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH. Fachinformation GEMCITABIN KABI® (Gemcitabin) 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Januar 2015.
10. PIERRE FABRE MÉDICAMENT. Fachinformation JAVLOR® (Vinflunin) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Juni 2014.
11. HEXAL AG. Fachinformation PACLITAXEL HEXAL® (Paclitaxel) 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Januar 2014.
12. MEDAC GMBH. Fachinformation METHOTREXAT MEDAC® (Methotrexat) 25 mg/ml Injektionslösung; Stand der Information: April 2015.
13. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation) - TECENTRIQ® (Atezolizumab) - EMA/CHMP/372183/2017. 2017.
14. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Juni 2017.
15. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. The Lancet Oncology. 2011;12(3):211-4.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. 2016
Adresse:http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf
17. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(2):191-9.
18. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
19. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Bladder Cancer - Version 5. 2017.
20. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2015.
21. Food And Drug Administration. Highlights of Prescribing Information TECENTRIQ® (Atezolizumab). 2017.