

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: 20.12.2018

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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: November 2018).....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

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
CPS	Kombinierter positiver Score (Combined Positive Score)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
IgG1	Immunglobulin vom G1-Typ
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
UC	Urothelkarzinom

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: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; PD-1: Programmed Cell Death 1.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

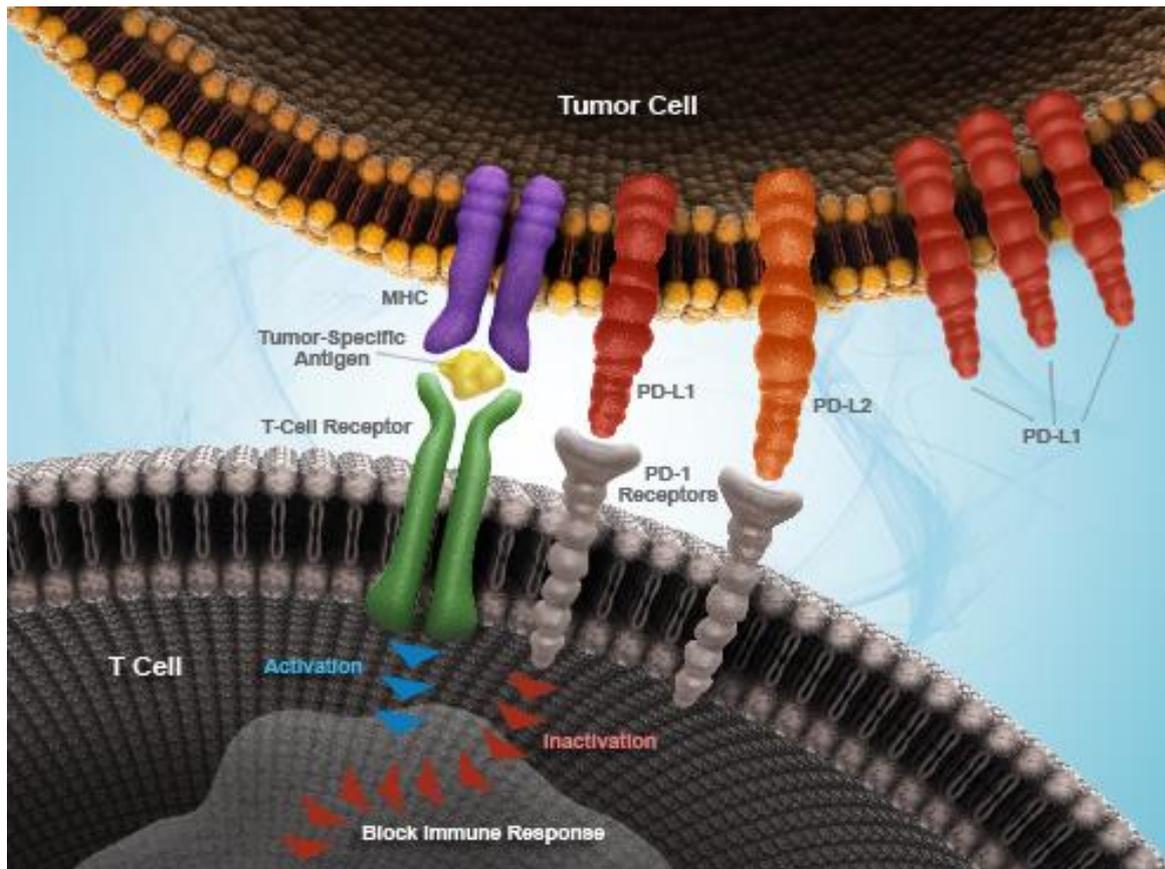
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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)

Aktuelle 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 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 „allgemeiner Anwendungsbereich“ auf „Urothelkarzinom“ und der Begriff „spezifischer Anwendungsbereich“ präzisiert auf „fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Urothel- bzw. Harnblasenkarzinom, bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind“, während sich der verwendete Begriff „Indikation“ auf den für das beschriebene Produkt jeweils zugelassenen Wortlaut der jeweiligen Fachinformation bezieht. In einigen 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 auf die bereits am 24.08.2017 zugelassene Indikation (1, 2):

„KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“

welche am 06.07.2018 (Datum der Kommissionentscheidung) in einem „immediate Type-II-Verfahren“ (EMA/H/C/003820/II/0052) eingeschränkt wurde auf:

„KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).“

Die Indikationseinschränkung auf o. g. Teilpopulation erfordert gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 02.08.2018 (7) ein erneutes Einreichen eines Nutzendossiers.

Folgender Sachverhalt lag der Indikationseinschränkung zugrunde:

Vorläufige Daten aus einem frühem Review von KEYNOTE-361, einer derzeit noch laufenden, klinischen Studie mit Pembrolizumab im spezifischen Anwendungsbereich („Erstlinien-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom“) zeigten bei Patienten unter KEYTRUDA®-Monotherapie, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS von < 10 exprimierten, ein verringertes Überleben im Vergleich zu Standard-Chemotherapie. Im Anschluss an den Review der vorläufigen Daten seitens der European Medicines Agency (EMA) im Verfahren II/0052, wurde via Kommissionentscheidung die o. g. Indikation auf die Teilpopulation, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, eingeschränkt.

Zur Behandlung von Patienten im spezifischen Anwendungsbereich „fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Urothelkarzinom bzw. Harnblasenkarzinom, die nicht für eine

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind“, 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: November 2018)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Hauptgruppe I – Chemotherapien			
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)
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	(9)
Hauptgruppe II – Antikörper			
Atezolizumab (TECENTRIQ®)	L01XC	Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) <ul style="list-style-type: none"> • nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder • die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). 	(10)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; UC: Urothelkarzinom.			

Die Wirkmechanismen der Arzneimittel in der Hauptgruppe I unterscheiden sich grundlegend von KEYTRUDA®, wohingegen Atezolizumab ebenfalls über den „PD-1/PD-L1-Immun-Checkpoint-Signalweg“ wirkt: Pembrolizumab ist 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 (11, 12).

Beschreibung der Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 dargestellten in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel (Quellen siehe Tabelle 2-3)**Hauptgruppe I – Chemotherapien*****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). Da Doxorubicin bei schweren Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, akuter entzündlicher Herzerkrankung kontraindiziert ist, ist diese Therapie bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, nicht ratsam (8).

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 (9). Da Methotrexat bei Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) kontraindiziert ist, ist diese Therapie bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, nicht ratsam (9).

Hauptgruppe II – Antikörper***Atezolizumab***

PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) kann auf Tumorzellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimiert werden und zur Inhibierung der antitumoralen Immunantwort im Mikromilieu des Tumors beitragen. Bindet PD-L1 an die Rezeptoren PD-1 und B7.1 auf T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen, wird die zytotoxische T-Zell-Aktivität, die T-Zell-Proliferation und die Zytokin-Produktion unterdrückt.

Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der direkt an PD-L1 bindet und zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben, wobei die antitumorale Immunantwort reaktiviert wird, ohne dass eine Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird. Atezolizumab hat keinen Einfluss auf die PD-L2/PD-1-Interaktion, sodass die PD-L2/PD-1-vermittelten inhibitorischen Signale fortbestehen (10).

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
<p>KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.</p> <p><u>Eingeschränkt auf:</u></p> <p>KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).</p>	Nein	24.08.2017 06.07.2018	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> <p>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</p> <p><u>Urothelkarzinom</u></p> <p>KEYNOTE-052: Offene Studie bei Patienten mit Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-052, einer multizentrischen, offenen Studie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, untersucht. Die Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung. Die Behandlung konnte bei Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24^oMonaten behandelt werden. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte. Eine Bewertung des Tumorstatus erfolgte 9 Wochen nach der ersten Dosis, danach alle 6 Wochen innerhalb des ersten Jahres, im Anschluss daran alle 12 Wochen. (.....)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studie KEYNOTE-052 sind der Fachinformation zu entnehmen (1, 2).</p> <p>CPS: Kombiniertes positiver Score, PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.</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: September 2018 (1).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

MSD SHARP & DOHME 2017. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018 (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 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 adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	12.12.2018
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-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
<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; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; 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 2018. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018 (1).

MSD SHARP & DOHME 2018. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018 (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 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: September 2018.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: September 2018.
3. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie. Dtsch Med Wochenschr. 2015;140(5):329-33.
4. MSD SHARP & DOHME. Discover the PD-1 pathway and its role in cancer. 2014. Verfügbar unter: http://www.msdhealthnews.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.
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfo: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (Urothelkarzinom). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5173/2018-08-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_Veranlassung-erneute-NB-D-311_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.11.2018]
8. MEDAC GMBH. Fachinformation ADRIMEDAC[®] (Doxorubicin) 2 mg/ml Infusionslösung; Stand der Information: September 2013.
9. MEDAC GMBH. Fachinformation METHOTREXAT MEDAC[®] (Methotrexat) 25 mg/ml Injektionslösung; Stand der Information: April 2018.
10. ROCHE REGISTRATION GMBH. Fachinformation Tecentriq[®] (Atezolizumab); Stand der Information: Juli 2018.

11. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):211-4.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. 2016.