

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 2 A**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.03.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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 .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 zugelassenen Arzneimittel (Stand: 21.02.2019).....	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ERK	Extracellular-Signal Regulated Kinase
GTPase	Guanosin-Triphosphatase
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)
HuMAb	Humaner monoklonaler Antikörper
I.E.	Internationale Einheit
IgG4	Immunglobulin G4
MEK	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
nab	Nanoparticle bound
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
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
SGB	Sozialgesetzbuch
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

<b>Wirkstoff:</b>	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death 1“- (PD-1)-Antikörper)
<b>Handelsname:</b>	KEYTRUDA®
<b>ATC-Code:</b>	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 Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10749880	EU/1/15/1024/001	50 mg (nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab)	1 Durchstechflasche mit 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
10749897	EU/1/15/1024/002	25 mg/ml (jeder ml des Konzentrats enthält 25 mg Pembrolizumab)	1 Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

#### Wirkmechanismus von Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1 (Programmed Cell Death 1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) und PD-L2 (Programmed Cell Death-Ligand 2) 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).

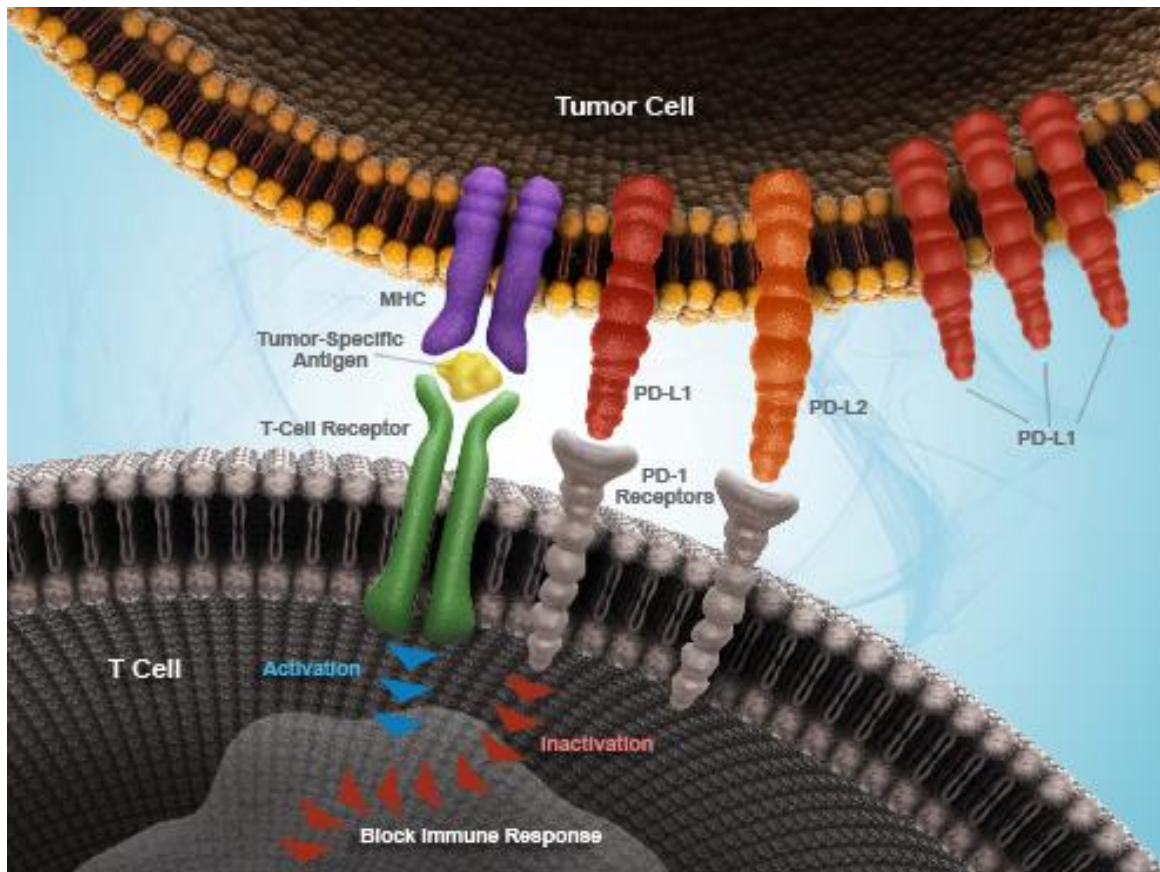


Abbildung 1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2

MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2

Quelle: (4)

Aktuelle Studienergebnisse identifizierten den PD-1-Rezeptor als „Immun-Checkpoint“, den Tumorzellen zur Umgehung der Immunüberwachung nutzen können. Durch Expression der beiden Liganden PD-L1 und PD-L2 können Tumore die Immunreaktion über den Immun-Checkpoint-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.*

**Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels**

Das für das vorliegende Nutzendossier maßgebliche Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie und lautet wie folgt:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“

KEYTRUDA® ist als Monotherapie im Anwendungsbereich Melanom bereits für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen:

„KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.“ (1, 2).

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Anwendung als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186 (7).

**Abgrenzung von Pembrolizumab zu anderen, in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln*****Wirkmechanismen der in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel***

Zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet „adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung bzw. Befall der Lymphknoten“ sind folgende in Tabelle 2-3 aufgeführten Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Diese Arzneimittel werden in die Hauptgruppen Proteinkinase-Inhibitoren (I) und Immuntherapeutika (II), hier differenziert in Zytokine (IIA) und Antikörper (IIB), unterteilt.

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel (Stand: 21.02.2019)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
<b>Hauptgruppe I – Proteinkinase-Inhibitoren</b>			
Dabrafenib (TAFINLAR®)	L01XE23	(...) Adjuvante Melanom-Behandlung Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion..	(8)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Trametinib (MEKINIST®)	L01XE25	(...) Adjuvante Melanom-Behandlung Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	(9)
<b>Hauptgruppe II – Immuntherapeutika</b>			
<b>IIA: Zytokine</b>			
Interferon alfa-2b (IntronA®)	L03AB05	(...) Malignes Melanom Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.	(10, 11)
<b>Hauptgruppe II – Immuntherapeutika</b>			
<b>IIB: PD-(L)-Antikörper</b>			
Nivolumab (OPDIVO®)	L01XC17	OPDIVO® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	(12)
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	L01XC07	KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	(1, 2)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; BRAF V600: Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf			

Die Wirkmechanismen der Arzneimittel in den Hauptgruppen I und II unterscheiden sich grundlegend. Die Anwendung der Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib beschränkt sich auf BRAF V600 (Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf)-Mutation-positive Melanome im Stadium III. Das größte Problem bei dieser zielgerichteten Therapie sind die entstehenden Resistenzen und das Auftreten von Zweitneoplasien (13).

Interferon alfa (Interferon alfa-2a und -2b) sind rekombinante Proteine mit antiproliferativer, antiviraler und antitumorale Aktivität (sog. „Zytokine“; (14)). Im o. g. Anwendungsgebiet ist sensu stricto nur Interferon alfa-2b zugelassen.

Das Arzneimittel OPDIVO®, welches neben Pembrolizumab der einzige weitere Vertreter der Hauptgruppe IIB ist, enthält den Wirkstoff Nivolumab. Beide Wirkstoffe, d. h. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Nivolumab (OPDIVO®), sind monoklonale, humanisierte bzw. humane anti-PD-1-Antikörper mit dem gleichen Wirkmechanismus. Beide 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 die gleiche biologische Zielstruktur haben – könnten sich demzufolge Unterschiede im klinischen Profil ergeben. So wurden Unterschiede in der Struktur des Bindungskomplexes zwischen PD-1/Pembrolizumab bzw. zwischen PD-1/Nivolumab mittels kristallographischer Studien beschrieben, konkrete Schlüsse auf die Bindungsaffinität wurden dabei jedoch nicht gezogen (15). Eine direkte klinische Vergleichsstudie zwischen beiden anti-PD-1-Antikörpern existiert bislang nicht.

Aus den Fachinformationen beider Produkte sind Unterschiede hinsichtlich Immunogenität zu entnehmen: so wurden unter Pembrolizumab 1,8 % von 2.034 auswertbaren Patienten positiv auf therapiebedingte Antikörper gegen Pembrolizumab getestet, wohingegen unter Nivolumab 11,4 % von 2.022 auswertbaren Patienten positiv auf therapiebedingte Antikörper gegen Nivolumab getestet wurden. Dabei wiesen unter Pembrolizumab 0,4 % der Patienten neutralisierende Antikörper gegen den Wirkstoff auf, unter Nivolumab war dies bei 0,7 % der Patienten der Fall. Eine Aussage hinsichtlich des generellen immunogenen Potenzials der jeweiligen Antikörper wird in den Fachinformationen nicht getroffen (1, 2, 12).

### **Beschreibung der Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 dargestellten in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel**

Die folgenden Textabschnitte wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

#### **Hauptgruppe I – Proteinkinase-Inhibitoren**

##### ***Dabrafenib***

Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungswegs. BRAF-Mutationen wurden sehr häufig bei spezifischen Tumoren identifiziert, einschließlich bei ungefähr 50 % der Melanome. V600E ist die am häufigsten beobachtete BRAF-Mutation, die für ungefähr 90 % aller BRAF-Mutationen, die bei Melanomen gesehen wurden, steht.

Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist: Dabrafenib zeigte eine Suppression eines nachgeordneten pharmakodynamischen Biomarkers (phosphoryliertes ERK) und hemmte das Zellwachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAF V600-Mutation in vitro und in Tiermodellen.

Bei Melanom-Patienten mit der BRAF V600-Mutation führte die Gabe von Dabrafenib zu einer Inhibition des phosphorylierten ERK im Vergleich zum Ausgangswert.

##### ***Trametinib***

Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der Mitogenaktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2)

sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK). Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist dieser Signalübertragungsweg häufig aktiviert durch mutierte BRAF-Formen, die MEK aktivieren. Trametinib hemmt die Aktivierung von MEK durch BRAF und inhibiert die Aktivität der MEK-Kinasen. Trametinib hemmt das Wachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation und zeigt Antitumorwirkungen in Melanom-Tiermodellen mit der BRAF-V600-Mutation.

### ***Kombination Dabrafenib mit Trametinib***

Trametinib und Dabrafenib hemmen zwei Kinasen des Signalübertragungsweges (ERK), MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibierung dieses Signalübertragungsweges. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation hat die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib in vitro eine Anti-Tumor-Wirkung gezeigt und verlängert in vivo die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei Melanom-Xenografts mit der BRAF-V600-Mutation.

## **Hauptgruppe II – Immuntherapeutika IIA: Zytokine**

### ***Interferon alfa-2b***

Bei IntronA (Interferon alfa-2b) handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von *E. coli* gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält. Die Aktivität von IntronA wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins  $2,6 \times 10^8$  I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde. Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa Interferone wurden identifiziert. IntronA wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert. Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-)Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziespezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z. B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ-I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen. Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon,

sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen. Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. In vitro-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität. Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl in vitro als auch in vivo die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

## **Hauptgruppe II–Immuntherapeutika IIB: PD-(L)-Antikörper**

### ***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.

### ***Pembrolizumab***

Der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels, Pembrolizumab, wurde bereits unter Abschnitt 2.1.2 beschrieben (siehe oben).

## **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*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 <sup>a</sup>
KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	Nein	12.12.2018 <sup>b</sup>	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung zur Anwendung von KEYTRUDA® als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.</p> <p>Die Nutzenbewertung von KEYTRUDA® zur Anwendung als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186, Beschluss vom 04.02.2016 (7).</p>			

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

MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem, 2019. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019 (1).

MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem, 2019. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019 (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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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. <sup>a</sup>	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-positiv 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
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 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) $\geq$ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	06.07.2018

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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
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
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC (genehmigt am 27.01.2017) wurde der Wortlaut angepasst. 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>b: Im Rahmen der Type II Variation II/052 (genehmigt am 06.07.2018) wurde die Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: 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>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined positive Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: Nanoparticle bound; 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.*

MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem, 2019. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019 (1).

MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem 2019. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019 (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.

Weitere Informationen wurden der in Deutschland aktuell gültigen Leitlinie, den jeweiligen Fachinformationen bzw. den Angaben auf dem Community Register der Europäischen Kommission, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
2. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
3. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie. Dtsch Med Wochenschr. 2015;140(5):329-33. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie.
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Discover the PD-1 pathway and its role in cancer - MSD Health News. 2014.
5. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704. Epub 2008/01/05.
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64. Epub 2012/03/23.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_2015-08-15-D-186\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf)? [Zugriff am: 23.01.2019]
8. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar® 50 mg/75 mg Hartkapseln (Dabrafenib). Stand: August 2018.
9. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Mekinist® Filmtabletten (Trametinib). Stand: August 2018.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung (Interferon alfa-2b). Stand: September 2018.
11. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen (Interferon alfa-2b). Stand: September 2018.
12. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: Februar 2019.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Melanom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin: DGHO. 2014. Verfügbar unter:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 23.01.2019]
14. Læer S. Natürliche und rekombinante Interferone. Monatszeitschrift für Pharmazeuten (MMP). 1999;11:340-5.
15. Lee JY, Lee HT, Shin W, Chae J, Choi J, Kim SH, et al. Structural basis of checkpoint blockade by monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. Nat Commun. 2016;7:13354. Epub 2016/11/01.