

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 2 C**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.11.2019

# Inhaltsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....                                   | <b>1</b>     |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....                                  | <b>2</b>     |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....                                | <b>3</b>     |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....                                | <b>4</b>     |
| 2.1  Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                    | 6            |
| 2.1.1  Administrative Angaben zum Arzneimittel .....              | 6            |
| 2.1.2  Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....         | 7            |
| 2.2  Zugelassene Anwendungsgebiete .....                          | 18           |
| 2.2.1  Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....   | 18           |
| 2.2.2  Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 19           |
| 2.3  Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....   | 21           |
| 2.4  Referenzliste für Modul 2 .....                              | 22           |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....  | 6            |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....  | 7            |
| Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im spezifischen Anwendungsbereich Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassenen Arzneimittel (Stand 12.09.2019)..... | 10           |
| Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....   | 18           |
| Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 19           |

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 2-1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2..... 8

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| 4E-BP1           | 4E-Bindungsprotein  |
| 5-FU             | 5-Fluorouracil  |
| AKT              | Proteinkinase B   |
| ALK              | Anaplastic Lymphom Kinase (Anaplastische Lymphom-Kinase)                            |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code  |
| auto-SZT         | Autologe Stammzelltransplantation   |
| AXL              | GAS6-Rezeptor   |
| BV               | Brentuximab Vedotin   |
| c-myc            | Onkogen   |
| CPS              | Combined positive Score (Kombinierter positiver Score)                              |
| CSF-1            | Colony stimulating factor 1 (Koloniestimulierender Faktor-Rezeptor 1)               |
| CTLA-4           | Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4  |
| DNA              | Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)                                      |
| EGFR             | Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)             |
| FK506            | Tacrolimus  |
| FKBP-12          | FK506-binding protein   |
| FLT              | Fms-like Tyrosinkinase (Fms-artige Tyrosinkinase)                                   |
| G1-Phase         | Gap1 Phase des Zellzyklus   |
| GAS6             | Growth arrest-specific 6  |
| HIF              | Hypoxia-Inducible Factor  |
| HL               | Hodgkin-Lymphom   |
| HNSCC            | Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) |
| HT-29-Zellen     | Humane Tumorzelllinie   |
| Hu-MAb           | Humaner monoklonaler Antikörper   |
| IC <sub>50</sub> | Halbmaximale inhibitorische Konzentration   |
| IgG4             | Immunglobulin-G4  |
| IL-2             | Interleukin 2   |
| KDR              | Kinase insert domain receptor   |
| (c-)KIT          | Stammzellfaktor-Rezeptor  |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| MER              | Proto-oncogene tyrosine-protein kinase  |
| MET              | Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein                                   |
| mg               | Milligramm  |
| MHC              | Major Histocompatibility Complex  |
| ml               | Milliliter  |
| mRCC             | Metastatic Renal Cell Carcinoma (Metastasiertes Nierenzellkarzinom)           |
| mTOR             | Mechanistic Target of Rapamycin<br>Mammalian Target of Rapamycin              |
| nM               | Nanomolar   |
| NSCLC            | Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)               |
| NZK              | Nierenzellkarzinom  |
| PD-1             | Programmed Cell Death 1   |
| PD-L1            | Programmed Cell Death-Ligand 1  |
| PD-L2            | Programmed Cell Death-Ligand 2  |
| PDGF             | Platelet-Derived Growth Factor  |
| PI3-Kinase       | Phosphoinositid-3-Kinase  |
| PZN              | Pharmazentralnummer   |
| RCC              | Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)                                     |
| RET              | Rearranged during transfection-Rezeptor                                       |
| RNA              | Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)   |
| ROS              | Proto-oncogene tyrosine-protein kinase  |
| RTK              | Rezeptor-Tyrosinkinase  |
| S6K              | S6-ribosomalen Proteinkinase  |
| TIE-2            | Angiopoietin-1 receptor   |
| TKI              | Tyrosinkinase-Inhibitor   |
| TPS              | Tumor Proportion Score  |
| TRKB             | Tropomyosin receptor kinase B   |
| TYRO3            | Tyrosine-protein kinase receptor  |
| VEGF             | Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) |
| VEGFR            | VEGF-Rezeptor   |
| z. B.            | Zum Beispiel  |

## 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<br>(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   |
|--|------------------|---|---|
| 10749897   | EU/1/15/1024/002 | 25 mg/ml (jeder ml des Konzentrats enthält 25 mg Pembrolizumab) | 1 Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung |
| mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer |                  |   |   |

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

#### Wirkmechanismus von KEYTRUDA® (Pembrolizumab)

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den 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).

#### 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 2-1). 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 (2-5).



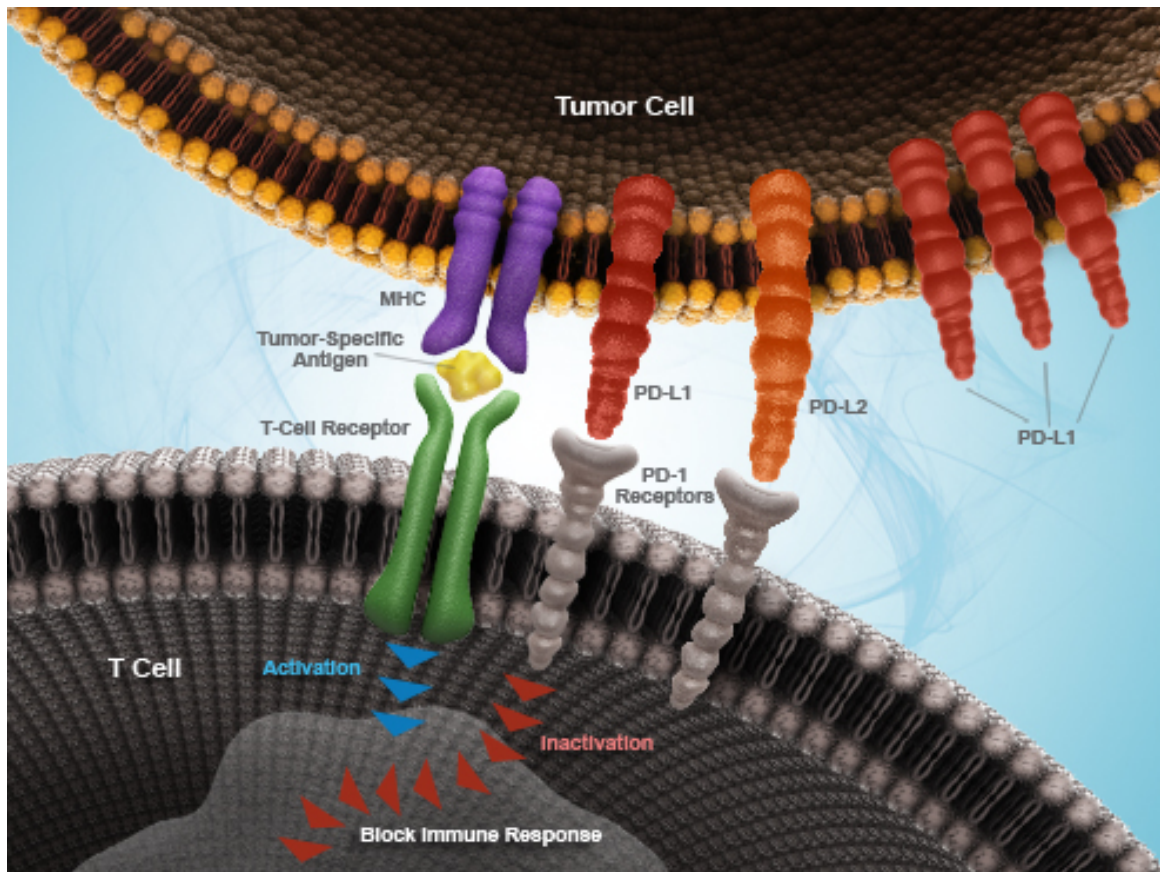


Abbildung 2-1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2  
 MHC: Major Histocompatibility Complex; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2

Quelle: (3)

Neuere 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 (3-5).

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).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

**Begriffsklärung:** Im Folgenden bezieht sich der verwendete Begriff „Anwendungsbereich“ im weitesten Sinne auf das „fortgeschrittene Nierenzellkarzinom“ und der Begriff „spezifischer Anwendungsbereich“ präzisiert auf „Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms“, während sich der verwendete Begriff „Anwendungsgebiet“ auf den für das beschriebene Produkt zugelassenen Wortlaut der jeweiligen Fachinformation bezieht.

### **Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels**

Das für das vorliegende Nutzendossier maßgebliche Anwendungsgebiet lautet wie folgt:

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt (1).

### **In Deutschland zugelassene Arzneimittel im spezifischen Anwendungsbereich Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms**

Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom ist gegenüber konventionellen Zytostatika resistent, die lediglich geringe Wirksamkeiten zeigen (6). Zytokine wie Interleukin-2 und Interferon-alfa waren zunächst Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, verloren mit der Entwicklung zielgerichteter Therapien und aufgrund mangelnder Verträglichkeit bei niedrigen Ansprechraten jedoch an Bedeutung (7-9). Die Zulassung zielgerichteter Therapeutika seit 2006 führte, durch signifikante Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung im Vergleich zum bisherigen Standard Interferon, zu einer deutlich besseren Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms (7, 10). Im Fokus der Therapien stehen die Hemmung von Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) sowie des mTOR-Signalwegs als auch die Hemmung des VEGF-Signalwegs und Hemmung der Signalwege über Immun-Checkpoint-Inhibitoren.

Neuere Therapien mit monoklonalen Antikörpern, den sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren, haben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinienbehandlung im Vergleich zu bisherigen zielgerichteten Therapien zu einer weiteren signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer vergleichsweise guten Verträglichkeit geführt. Seit Januar 2019 ist für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und einem intermediären oder ungünstigen Risikoprofil die Kombinationstherapie aus den Immun-Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab in der Erstlinienbehandlung zugelassen und seit Oktober 2019 die Kombinationstherapie aus Avelumab und Axitinib für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom unabhängig vom Risikoprofil (11, 12). Die Kombinationstherapie aus dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab und dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Axitinib konnte neben einer Verbesserung des Gesamtüberlebens zudem das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und die Gesamtansprechrate über alle Risikogruppen erhöhen (13).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Patienten im spezifischen Anwendungsbereich Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms sind folgende in Tabelle 2-3 aufgeführten Arzneimittel zugelassen. Es erfolgt eine Unterteilung in die Hauptgruppen unspezifische Immunstimulanzien (Zytokine) (I) und zielgerichtete Therapeutika (II) mit den Untergruppen Proteinkinase-Inhibitoren (IIA) und monoklonale Antikörper (IIB).

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im spezifischen Anwendungsbereich Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassenen Arzneimittel (Stand 12.09.2019)

| Wirkstoff<br>(Handelsname)  | ATC-<br>Code | Anwendungsgebiet gemäß<br>Fachinformation  | Quelle |
|---|--------------|--|--------|
| <b>Hauptgruppe I – Unspezifische Immunstimulanzien (Zytokine)</b> |              |  |        |
| Aldesleukin<br>(PROLEUKIN®S)                                      | L03AC01      | „Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.“   | (14)   |
| Interferon-alfa-2a<br>(ROFERON®-A)                                | L03AB04      | „ROFERON-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:<br>(...)<br>- Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom“   | (15)   |
| <b>Hauptgruppe II – Zielgerichtete Therapeutika</b>               |              |  |        |
| <b>IIA – Proteinkinase-Inhibitoren</b>                            |              |  |        |
| <i>Hemmung von Rezeptor-Tyrosinkinasen</i>                        |              |  |        |
| Cabozantinib<br>(CABOMETYX®)                                      | L01XE26      | “CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC):<br>- bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1)“  | (16)   |
| Pazopanib<br>(VOTRIENT®)  | L01XE11      | “ Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma - RCC)<br>VOTRIENT ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.“ | (17)   |
| Sunitinib<br>(SUTENT®)  | L01XE04      | „SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.“  | (18)   |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| <b>Wirkstoff<br/>(Handelsname)</b>                               | <b>ATC-<br/>Code</b> | <b>Anwendungsgebiet gemäß<br/>Fachinformation</b>   | <b>Quelle</b> |
|--|----------------------|---|---------------|
| Tivozanib<br>(FOTIVDA®)  | L01XE34              | „FOTIVDA dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.“ | (19)          |
| <b>Hemmung des mTOR-Signalwegs</b>                               |                      |   |               |
| Temsirolimus<br>(TORISEL®)                                       | L01XE09              | „TORISEL ist angezeigt zur first-line-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).“  | (20)          |
| <b>IIB – Monoklonale Antikörper</b>                              |                      |   |               |
| <b>Hemmung des VEGF-Signalwegs</b>                               |                      |   |               |
| Bevacizumab<br>(AVASTIN®)  | L01XC07              | „Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet.“   | (21)          |
| <b>Hemmung des CTLA-4-Signalwegs</b>                             |                      |   |               |
| Ipilimumab<br>(YERVOY®)  | L01XC11              | „YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).“  | (22)          |
| <b>Hemmung des PD-1- Signalwegs</b>                              |                      |   |               |
| Avelumab in Kombination mit Axitinib<br>(BAVENCIO® und INLYNTA®) | L01XC31              | „Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).“   | (11)          |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Wirkstoff<br>(Handelsname)  | ATC-<br>Code | Anwendungsgebiet gemäß<br>Fachinformation   | Quelle |
|---|--------------|---|--------|
| Nivolumab<br>(OPDIVO®)  | L01XC17      | „OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).“ | (23)   |
| Pembrolizumab in<br>Kombination mit<br>Axitinib<br>(KEYTRUDA® und<br>INLYTA®)   | L01XC18      | „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt.“   | (1)    |
| ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4; mTOR: Mechanistic/Mammalian Target of Rapamycin; PD-1: Programmed Cell Death 1; (m)RCC: (metastatic) Renal Cell Carcinoma ((metastasiertes) Nierenzellkarzinom); NZK: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor); VEGFR: VEGF-Rezeptor |              |   |        |

### Abgrenzung von Pembrolizumab zu anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln im spezifischen Anwendungsbereich Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Die Wirkmechanismen aller Arzneimittel in den Hauptgruppen I und IIA unterscheiden sich grundlegend vom in Abschnitt 2.1.2 beschriebenen Wirkmechanismus von Pembrolizumab.

Aktuell sind im allgemeinen Anwendungsbereich RCC weitere Arzneimittel mit anti-PD-1- sowie anti-PD-L1-Antikörpern als Wirkstoff zugelassen. Im Wirkmechanismus vergleichbar sind die anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab in ihrer Eigenschaft, an den PD-1-Rezeptor auf der T-Zelloberfläche zu binden. Im Gegensatz dazu bindet Avelumab als anti-PD-L1-Antikörper an PD-L1 auf der Tumorzelloberfläche.

Pembrolizumab und Nivolumab zählen zu den monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörpern. Die therapeutischen Antikörper wurden unabhängig voneinander von zwei unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen entwickelt und sind bezüglich des selektierten Klons ihrer jeweiligen Zelllinie anderen Ursprungs. Infolgedessen 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 Antikörper das gleiche biologische Zielmolekül haben, können sich demzufolge Unterschiede im klinischen Profil ergeben. So wurden beispielsweise Unterschiede in der Struktur des Bindungskomplexes zwischen PD-1/Pembrolizumab bzw. zwischen PD-1/Nivolumab mittels kristallographischer Studien beschrieben, konkrete Schlüsse auf klinische Wirksamkeit und Sicherheit lassen sich daraus nicht ableiten (24).

Aus den Fachinformationen beider Antikörper sind Unterschiede hinsichtlich der 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. Hierbei 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, 23).

### **Beschreibung der Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 dargestellten in Deutschland zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassenen Arzneimittel**

Die folgenden Textabschnitte wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

#### **Hauptgruppe I - Unspezifische Immunstimulanzien (Zytokine)**

##### ***Aldesleukin***

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interleukine, Aldesleukin. ATC-Code: L03A C01

„Proleukin S wirkt immunregulatorisch. Die biologischen Aktivitäten von Aldesleukin und nativem humanen IL-2, einem natürlich vorkommenden Lymphokin, sind vergleichbar. Die *In-vivo*-Gabe von Proleukin S verursacht bei Tieren und Menschen dosisabhängig vielfältige immunologische Effekte. Es ist erwiesen, dass Aldesleukin in Maustumormodellen sowohl Wachstum als auch Ausbreitung von Tumoren inhibieren kann. Es ist noch nicht genau geklärt, über welchen Mechanismus die Aldesleukin-vermittelte Immunstimulation zur antitumoralen Aktivität führt.“ (14)

##### ***Interferon-alfa-2a***

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03AB04

„Nachgewiesenermaßen besitzt Interferon alfa-2a viele der Eigenschaften der sogenannten natürlichen Human-alfa-Interferone. (...) Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a ist noch nicht vollständig bekannt. Es wird jedoch von einigen Veränderungen in menschlichen Tumorzellen unter der Therapie mit Interferon alfa-2a berichtet. So zeigen HT-29-Zellen eine signifikante Reduktion der DNA-, RNA- und der Proteinsynthese. Es konnte gezeigt werden, dass Interferon alfa-2a *in vitro* eine antiproliferative Wirkung gegen eine Vielzahl menschlicher Tumoren ausübt und das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte menschlicher Tumoren hemmt. Eine begrenzte Zahl menschlicher Tumorzelllinien, die *in vivo* in Nacktmäusen gewachsen sind, sind auf die Interferon-alfa-2a-Ansprechbarkeit getestet worden. *In vivo* ist der wachstumshemmende Effekt von Interferon alfa-2a auf einige Tumore, einschließlich Mammakarzinom, Adenokarzinom des Dickdarms, Kolonkarzinom und Prostatakarzinom, untersucht worden. Das Ausmaß der antiproliferativen Aktivität ist unterschiedlich stark ausgeprägt.“ (15)

**Hauptgruppe II - Zielgerichtete Therapeutika:****IIA - Proteinkinase Inhibitoren: Hemmung von Rezeptor-Tyrosinkinasen*****Cabozantinib***

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastisches Mittel, Proteinkinase-Inhibitor, ATC-Code: L01XE26

„Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)- und VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie den GAS6-Rezeptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, den Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2.“ (16)

***Pazopanib***

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE11

„Pazopanib ist ein oral zu verabreichender, potenter Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der „Vascular Endothelial Growth Factor“-Rezeptoren (VEGFR)-1, -2 und -3, der „Platelet-Derived Growth Factor“-Rezeptoren (PDGFR)- $\alpha$  und - $\beta$  und des „Stem Cell Factor“-Rezeptors (c-KIT) mit  $IC_{50}$ -Werten von 10, 30, 47, 71, 84 bzw. 74 nM. In präklinischen Untersuchungen hemmte Pazopanib dosisabhängig die ligandeninduzierte Autophosphorylierung der VEGFR-2-, c-Kit- und PDGFR- $\beta$ -Rezeptoren in Zellkulturen. *In vivo* hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-Autophosphorylierung in Mäuselungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen.“ (17)

***Sunitinib***

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren; ATC-Code: L01XE04

„Sunitinib hemmt verschiedene Rezeptortyrosinkinasen (RTKs), die mit dem Tumorwachstum, der Angiogenese und der Entwicklung von Metastasen bei Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden. Sunitinib ist ein Hemmer der PDGF (*platelet-derived growth factor*)-Rezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$ , der VEGF (*vascular endothelial growth factor*)-Rezeptoren 1 – 3, des KIT (Stammzellfaktor)-Rezeptors, des FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase*)-Rezeptors, des CSF-1 (koloniestimulierenden Faktors)-Rezeptors und des RET (*rearranged during transfection*)-Rezeptors. Der primäre Metabolit entwickelte in biochemischen und zellulären Untersuchungssystemen eine mit Sunitinib vergleichbare Wirkstärke.“ (18)

***Tivozanib***

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE34

„Tivozanib ist ein potenter und selektiver Inhibitor aller drei vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGFR) und hemmt nachweislich *in vitro* verschiedene VEGF-induzierte biochemische und biologische Reaktionen, einschließlich die durch VEGF-Liganden induzierte Phosphorylierung der drei VEGFR 1, 2 und 3, sowie die Proliferation humaner Endothelzellen. Die nächste von der Tivozanib-Inhibition am stärksten betroffene Kinase ist c-KIT, die aber um das 8-Fache weniger sensitiv darauf reagiert als VEGFR 1, 2 und 3. VEGF ist ein potenter mitogener Faktor, der in der Angiogenese und Gefäßpermeabilität von Tumorgewebe eine zentrale Rolle spielt. Durch Inhibition von VEGF-induzierter VEGFR-Aktivierung hemmt Tivozanib die Angiogenese und Gefäßpermeabilität in Tumorgewebe, was das Tumorwachstum *in vivo* verlangsamt.“ (19)

**Hauptgruppe II - Zielgerichtete Therapeutika:****IIA - Proteinkinase Inhibitoren: Hemmung des mTOR-Signalwegs*****Temsirolimus***

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE09

„Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Temsirolimus bindet an ein intrazelluläres Protein (FKBP-12), und der Protein/Temsirolimus-Komplex bindet an und hemmt die Aktivität von mTOR, welches die Zellteilung kontrolliert. *In vitro* kann Temsirolimus in hohen Konzentrationen (10 bis 20 µM) auch in Abwesenheit von FKBP-12 an mTOR binden und dieses hemmen. Es wurde eine biphasische Dosisantwort der Hemmung des Zellwachstums beobachtet. Hohe Konzentrationen führten *in vitro* zu einer vollständigen Hemmung des Zellwachstums, wohingegen eine Hemmung nur durch den FKBP-12/Temsirolimus-Komplex zu einer etwa 50 %-igen Abnahme der Zellproliferation führte. Die Hemmung der mTOR-Aktivität führt bei nanomolaren Konzentrationen zu einer Wachstumsverzögerung und bei mikromolaren Konzentrationen zu einer Wachstumshemmung in der G1-Phase bei behandelten Tumorzellen, die durch die selektive Unterbrechung der Translation von Proteinen, die den Zellzyklus regulieren, wie Cykline des D-Typs, c-myc, und Ornithin-Decarboxylase, bedingt wird. Wenn die mTOR-Aktivität gehemmt wird, ist seine Fähigkeit zur Phosphorylierung und damit zur Kontrolle der Aktivität der Translationsfaktoren von Proteinen, die die Zellteilung kontrollieren (4E-BP1 und S6K, beide dem mTOR im PI3-Kinase/AKT-Pfad nachgeschaltet), blockiert. Zusätzlich zur Regulation der Zellzyklus-Proteine kann mTOR die Translation von Faktoren, die durch Hypoxie induziert werden, HIF-1 und HIF-2 alpha, regulieren. Diese Transkriptionsfaktoren regulieren die Fähigkeit des Tumors, sich an hypoxische Mikroumgebungen anzupassen und den angiogenen Faktor vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) zu produzieren. Der Antitumoreffekt von Temsirolimus kann daher auch zum Teil von seiner Fähigkeit herrühren, die Spiegel von HIF



und VEGF im Tumor oder der Tumormikroumgebung zu erniedrigen, wodurch die Entwicklung von Blutgefäßen beeinträchtigt wird.“ (20)

### **Hauptgruppe II - Zielgerichtete Therapeutika:**

#### **IIB - Monoklonale Antikörper: Hemmung des VEGF-Signalwegs**

##### ***Bevacizumab***

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01X C07

„Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird.“ (21)

### **Hauptgruppe II - Zielgerichtete Therapeutika:**

#### **IIB - Monoklonale Antikörper: Hemmung des CTLA-4-Signalwegs**

##### ***Ipilimumab***

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper  
ATC-Code: L01XC11

„CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der T-Zell-Aktivität. Ipilimumab ist ein CTLA-4-Immun-Checkpoint-Inhibitor, der die vom CTLA-4-Signalweg induzierten inhibitorischen Signale auf die T-Zellen blockiert. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Tumor-reaktiven T-Effektorzellen, welche dann den Tumor direkt angreifen können. Eine CTLA-4-Blockade kann auch zu einer Reduzierung der regulatorischen T-Zell-funktion führen, was wiederum eine Erhöhung der Anti-Tumor-Immunantwort bewirken kann. Ipilimumab kann durch selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen in der Tumorumgebung das Verhältnis von intratumoralen T-Effektorzellen zu regulatorischen T-Zellen erhöhen, was das Absterben von Tumorzellen begünstigt.“ (22)

**Hauptgruppe II - Zielgerichtete Therapeutika:****IIB - Monoklonale Antikörper: Hemmung des PD-1-Signalwegs*****Avelumab***

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC31

„Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (programmierter Zelltod 1) und B7.1. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8+ T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab mittels antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) eine direkte Tumorzellyse, die durch Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelt ist, induziert.“ (11)

***Nivolumab***

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC17

„Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (Hu-MAb), 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.“ (23)

***Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib*****Pembrolizumab**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper. ATC-Code: L01XC18

Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels, Pembrolizumab, siehe Abschnitt 2.1.2.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Axitinib

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren  
ATC-Code: L01XE17

„Axitinib ist ein potenter und selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (VEGFR)-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Diese Rezeptoren sind an der pathologischen Angiogenese, dem Tumorwachstum und dem metastatischen Fortschreiten der Krebserkrankung beteiligt. Für Axitinib wurde gezeigt, dass es ein potenter Inhibitor der VEGF-vermittelten endothelialen Zellproliferation und des Zellüberlebens ist. Axitinib hemmte die Phosphorylierung von VEGFR-2 in Xenograft-Tumor-Blutgefäßen, die das Ziel *in vivo* exprimierten, und führte in vielen experimentellen Krebsmodellen zu einer Verzögerung des Tumorwachstums, zu Tumorregression und zur Hemmung von Metastasen.“ (25)

**2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete****2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)  | Orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| KEYTRUDA <sup>®</sup> ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt. | Nein               | 26.08.2019                    | C                                 |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.<br>RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)   |                    |                               |                                   |

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

MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem. 2019. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1).

### 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<br>(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 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                    |
| KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.   | 11.03.2019                    |
| 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> | 27.01.2017                    |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>   | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---|--|
| KEYTRUDA <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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                               |
| KEYTRUDA <sup>®</sup> 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                               |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>   | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---|--|
| KEYTRUDA® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq$ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1)  | 14.11.2019                               |
| <p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC 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 (genehmigt am 29.07.16).</p> <p>b: Im Rahmen der Type II Variation II/052 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 (genehmigt am 24.08.2017).</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen (1).</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastic Lymphom Kinase (Anaplastische Lymphom-Kinase); auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined positive Score (Kombinierter positiver Score); EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (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) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1).

### 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 S3-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) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019.
2. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie. Dtsch Med Wochenschr. 2015;140(5):329-33.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Discover the PD-1 pathway and its role in cancer. 2014.
4. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.
6. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol. 2000;27(2):177-86.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 1.2). 2017. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf). [Zugriff am: 01.10.2019]
8. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-31.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-24.
10. Bamias A, Escudier B, Sternberg CN, Zagouri F, Dellis A, Djavan B, et al. Current clinical practice guidelines for the treatment of renal cell carcinoma: A systematic review and critical evaluation. Oncologist. 2017;22(6):667-79.
11. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2019.
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-90.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116-27.
14. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation PROLEUKIN<sup>®</sup> S, Stand: Mai 2019.
15. Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon<sup>®</sup>-A. Stand: Juni 2018.
16. Ipsen Pharma. Fachinformation CABOMETYX<sup>™</sup> 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten. Stand: November 2018.
17. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votrient<sup>®</sup> 200 mg Filmtabletten. Votrient<sup>®</sup> 400 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2018.
18. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation SUTENT<sup>®</sup> 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand: Februar 2019.
19. EUSA Pharma (UK) Limited. Fachinformation Fotivda<sup>®</sup> 890 Mikrogramm/1.340 Mikrogramm Hartkapseln. Stand: Februar 2019.
20. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Torisel<sup>®</sup> 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2019.
21. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin<sup>®</sup> 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2019.
22. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY<sup>®</sup> 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2019.
23. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO<sup>®</sup> 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2019.
24. 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.
25. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inlyta<sup>®</sup> 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten. Stand: November 2018.