

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2 A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2..... 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
ml	Milliliter
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
nab	Nanoparticle Bound
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
rrcHL	Relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma (rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom)
TPS	Tumor Proportion Score

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“-[PD-1]-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
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 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 (100 mg) (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 Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den „Programmed Cell Death 1“ (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit dessen 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 (2, 3). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und PD-L2 (4), die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können [(1); siehe auch Abbildung 2-1]. PD-1 und PD-L1/PD-L2 zählen zu den so genannten „Immun-Checkpoints“ (5, 6). Dabei handelt es sich um Signalwege – bestehend aus Rezeptoren und ihren Liganden – die physiologisch die Regulation des Ausmaßes und der Dauer der Immunreaktion zum Ziel haben, indem sie für die Regulation aktivierter T-Zellen verantwortlich sind. Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 führt zu einer direkten Inhibierung der T-Zell-Aktivität (2, 3). Durch die Expression der Liganden PD-L1 und PD-L2 können also sowohl Tumorzellen selbst als auch Fibroblasten aus dem Tumorstroma die Immunantwort auf den Tumor verändern (7). Neuere Studienergebnisse identifizierten den PD-1/PD-L1-Checkpoint-Signalweg bei humanen Tumoren als einen kritischen Mechanismus zur Inhibierung der anti-tumoralen T-Zell-Aktivität (2). Verschiedene solide sowie hämatologische Tumoren, beispielsweise das Melanom, das Urothelkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, das primär mediastinale B-Zell-Lymphom, das Hodgkin-Lymphom, sowie auch das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom, überexprimieren PD-L1 auf ihrer

Oberfläche (8-10) und entgehen so der anti-tumoralen Immunantwort. Hauptsächlich durch die Expression von PD-L1, aber auch von PD-L2, ist der Tumor in der Lage, die Immunreaktion über den PD-1-Checkpoint-Signalweg zu hemmen, da PD-L1 und PD-L2 an die PD-1-Rezeptoren der T-Zellen binden und so die T-Zelle inaktivieren [(11, 12), siehe auch Abbildung 2-1].

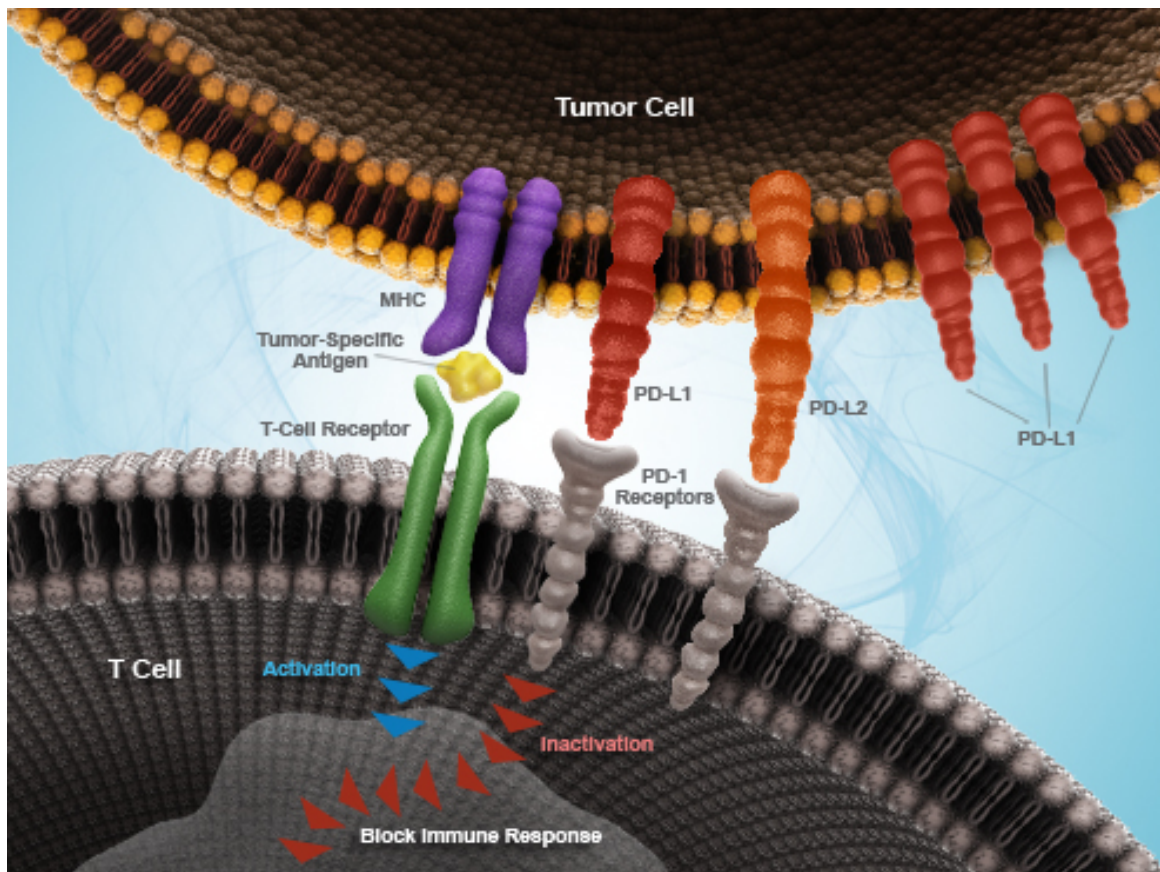


Abbildung 2-1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2

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: Eigene Abbildung (12)

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).

Wirkmechanismus von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (rrcHL)

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) akzeptierte eine Extrapolation des Behandlungseffekts von Erwachsenen auf pädiatrische Patienten, da klinische Daten bei pädiatrischen Patienten begrenzt sind, die Anti-Tumor-Aktivität von Pembrolizumab bestätigt ist und das allgemeine Sicherheitsprofil sich nicht signifikant unterscheidet von dem, was bei Erwachsenen beobachtet wurde (13).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Auch die Nutzenbewertung von Pembrolizumab für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rrcHL erfolgt anhand eines Evidenztransfers, der es gemäß Kinderverordnung der Europäischen Union (EU) (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (14).

Für diesen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen vorausgesetzt. In Tumoren von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen wurden gleichermaßen T-Zell-Infiltrate nachgewiesen, sodass die Rationale für Immun-Checkpoint-Signalwege als therapeutisches Target für Kinder mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen gegeben ist (15). Untersuchungsergebnisse mit weiteren PD-1-Inhibitoren unterstützen ebenfalls die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen. Es wird von einer Hemmung des PD-1-Signalwegs ausgegangen, der ebenfalls von „Hodgkin-Zellen“ genutzt wird, wodurch die frühe Immundetektion umgangen wird (siehe Abbildung 2-1). Daher erweisen sich PD-1-Inhibitoren als attraktive Kandidaten für pädiatrische Patienten mit klassischen Hodgkin-Lymphomen (16, 17).

Die Extrapolation der Daten der Erwachsenen auf pädiatrische Patienten mit rrcHL kann daher auf Grundlage ähnlicher prognostischer und klinischer Merkmale der Krankheit, des pharmakologischen Arzneimittelleffekts und der Expositions-Wirkungs-Beziehung über alle Altersklassen hinweg akzeptiert werden (13).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.	nein	09.03.2021	A
Dies ist die Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation „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“, die am 02.05.2017 genehmigt wurde.			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin-Lymphom			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: März 2021 (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 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
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
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (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 nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 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 nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 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	27.01.2017
Urothelkarzinom	
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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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). ^b	06.07.2018
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)	
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 bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
Kolorektalkarzinom (<i>colorectal cancer, CRC</i>)	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.	21.01.2021
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>b: Im Rahmen einer Typ II Variation wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“ geändert.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: anaplastische Lymphom-Kinase; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; nab: nanoparticle bound; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: März 2021 (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.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus wurde der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) entnommen (1).

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: März 2021.
2. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control*. 2014;21(3):231-7.
3. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol*. 2014;27(1):39-46.
4. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1421-7.
5. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54(4):307-14.
6. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*. 2007;8(3):239-45.
7. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(5):329-33.
8. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793-800.

9. Momtaz P, Postow MA. Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014;7:357-65.
10. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(2):201-11.
11. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
12. MSD Sharp & Dohme GmbH. Discover the PD-1 pathway and its role in cancer. 2014.
13. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. 2021.
14. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics (EMA/189724/2018). 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
15. Vakkila J, Jaffe R, Michelow M, Lotze MT. Pediatric cancers are infiltrated predominantly by macrophages and contain a paucity of dendritic cells: a major nosologic difference with adult tumors. *Clin Cancer Res.* 2006;12(7 Pt 1):2049-54.
16. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2975-85.
17. Davis KL, Agarwal AM, Verma AR. Checkpoint inhibition in pediatric hematologic malignancies. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017;34(6-7):379-94.