

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®])
MSD SHARP & DOHME GmbH
Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.08.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel (Stand: Juni 2015).....	8
Tabelle 2-4: Übersichtstabelle der weiteren relevanten Arzneimittel, die in anderen Ländern im Anwendungsgebiet zugelassenen sind oder regelhaft eingesetzt werden (Stand: Juni 2015)	13
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 (3) 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B Gen
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte associated Protein-4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonucleinsäure)
DTIC	Dacarbazin: 5-(3,3-Dimethyl-1-triazenyl)imidazole-4-carboxamide
ERK	Extrazellulär signalregulierte Kinase
FDA	Federal Drug Agency (US-amerikanische Zulassungsbehörde)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IL	Interleukin
irAEs	immune-related Adverse Events: immunvermittelte Nebenwirkungen
MEK	Mitogen-aktivierte extrazelluläre signalregulierte Kinase(n)
MTIC	5-(3-Methyltriazin-1-yl)imidazol-4-carboxamid; auch: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1 (PD-L2)	Programmed death-ligand 1 (-ligand 2)
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma Serin-Threonin-Proteinkinase
RNA	Ribonucleic acid (Ribonucleinsäure)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „anti-programmed cell death-1“- (PD-1)-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01XC18

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

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

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

Primärbehältnis: Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit einem grauen Bromobutylstopfen und einem Aluminiumsiegel mit einer avocadofarbigen Schutzkappe.

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

Pembrolizumab ist ein Antikörper, der an den „Programmed death-1“- (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und 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 1). Fibroblasten aus dem Tumorstroma, aber auch Tumorzellen selbst können die Liganden PD-L1 und PD-L2 exprimieren und somit die Immunantwort auf den Tumor verändern (2).

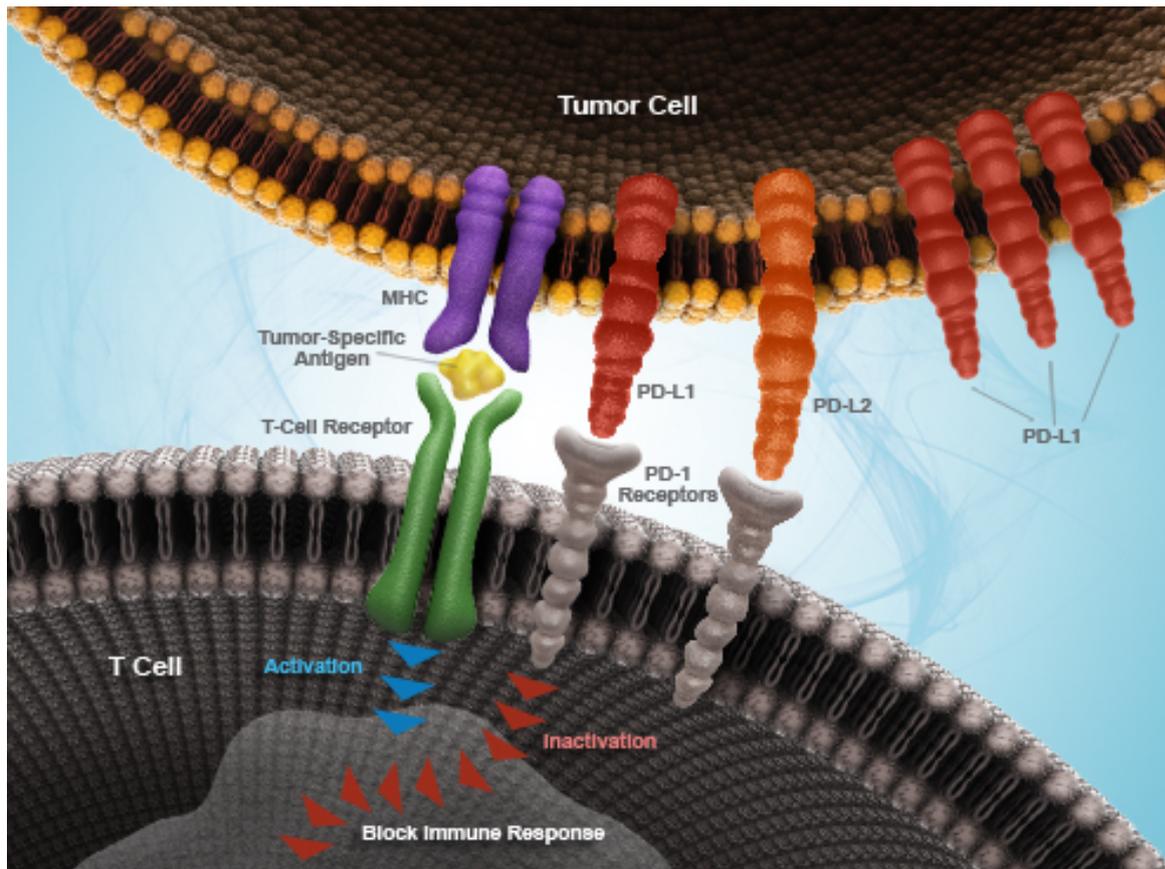


Abbildung 1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 (3)

Neuere Studienergebnisse identifizierten den PD-1-Rezeptor als „Immun-Checkpoint-Signalweg“, den Tumorzellen zur Umgehung der Immunüberwachung nutzen können. Durch Expression der beiden Liganden PD-L1 und PD-L2 können Tumore nämlich die Immunreaktion über diesen Signalweg hemmen, da PD-L1 und PD-L2 an die PD-1-Rezeptoren der T-Zellen binden und so die T-Zelle 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).

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.

Begriffsklärung: Im Folgenden bezieht sich der verwendete Begriff „Anwendungsbereich“ auf „malignes Melanom“ und der Begriff „Anwendungsgebiet“ auf „fortgeschrittenes malignes Melanom“ im weiteren Sinne, während sich der verwendete Begriff „Indikation“ auf den für das beschriebene Produkt jeweils zugelassenen Wortlaut beziehen.

Abgrenzung von Pembrolizumab zu anderen, in Deutschland im Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes malignes Melanom“ zugelassenen Arzneimitteln

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel (Stand: Juni 2015)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed [®])	L01AX04	Dacarbazin ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem malignem Melanom	(6)
Dabrafenib (Tafinlar [®])	L01XE23	Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom	(7)
Lomustin (Cecenu [®])	L01AD02	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)	(8)
Ipilimumab (YERVOY [®])	L01XC11	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.	(9)
Nivolumab (OPDIVO [®])	L01XC17	OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	(10)
Trametinib* (Mekinist)	L01XE25	Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation.	(11)
Vemurafenib (Zelboraf [®])	L01XE15	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	(12)
* derzeit in Deutschland nicht im Handel			

Zur Behandlung des nicht resezierbaren und/oder metastasierenden Melanoms sind in Deutschland zum Zeitpunkt der Dossierabgabe Dacarbazin, Lomustin (Cecenu[®]), Ipilimumab (YERVOY[®]), Dabrafenib (Tafinlar[®]), Vemurafenib (Zelboraf[®]) sowie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Trametinib (Mekinist) und kürzlich auch Nivolumab (OPDIVO®) und das im vorliegenden Dossier beschriebene Pembrolizumab (KEYTRUDA®) zugelassen.

Die Anwendung der Wirkstoffe Dabrafenib, Vemurafenib und Trametinib ist in diesem Therapiegebiet allerdings auf BRAF-V600-Mutation-positive Melanome beschränkt, während für die Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin sowie für die PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab eine solche Einschränkung auf BRAF-V600-Mutation-positive Melanome nicht existiert.

In der Indikation „nicht resezierbares und/oder metastasierendes Melanom“ können die Wirkstoffe Dacarbazin, Ipilimumab, Dabrafenib, Vemurafenib, Trametinib sowie Nivolumab und Pembrolizumab in Monotherapie eingesetzt werden, während Lomustin nur in Kombination mit anderen, in der Fachinformation nicht weiter definierten, Arzneimitteln bzw. Strahlentherapie zugelassen ist (6-12).

Entsprechend der S3-Leitlinie für das maligne Melanom werden im nicht resezierbarem oder metastasierendem Stadium des malignen Melanoms Therapeutika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen eingesetzt, die dort in drei Hauptgruppen eingeteilt werden (13):

- I) Chemotherapie (Mono- und Kombinationschemotherapien)
- II) Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitoren)
- III) Immuntherapie (z. B. CTLA-4-Antikörper; PD-1-Antikörper; Vakzine, in anderen Ländern auch Interleukin)

I) Chemotherapie (Monotherapie und in Kombination)

Zum Zeitpunkt der Dossierabgabe sind Dacarbazin und Lomustin in Deutschland zugelassene Chemotherapien für das metastasierende maligne Melanom.

Dacarbazin und Lomustin sind nicht-zellzyklusspezifisch wirksame Zytostatika aus der Gruppe der Alkylanzien. Alkylierende Zytostatika hemmen die DNA-Replikation. Die Hemmung des Zellzyklus durch Alkylanzien ist tumorunspezifisch und betrifft alle Körperzellen, die sich in der Replikationsphase befinden. Die Chemotherapie mit Dacarbazin bzw. Lomustin ist somit nicht zielgerichtet (14).

Dacarbazin ist ein Zytostatikum, welches im Mai 1975 als „DTIC-Dome“ von der FDA erstmals zugelassen wurde. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer zellzyklusphasenunspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNA-Synthese. Ein alkylierender Effekt wurde ebenfalls nachgewiesen und weitere zytostatische Wirkmechanismen können bei Dacarbazin zugrunde liegen. Dacarbazin selbst wird als unwirksam angesehen, es wird jedoch durch mikrosomale N-Demethylierung rasch zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation (MTIC) abgebaut, dem die alkylierenden Effekte zugeschrieben werden (6). Dacarbazin gehört damit zu den

Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC. Dacarbazin wurde bisher am meisten verwendet und gilt als Standard- bzw. Referenztherapeutikum für Patienten mit metastasierendem Melanom (13, 15).

Als weiteres Chemotherapeutikum mit dem aktiven Metaboliten MTIC ist hier der Wirkstoff Temozolomid zu nennen. Hierbei handelt es sich, ebenso wie bei Dacarbazin, um ein sogenanntes Prodrug, also ein Vorläufermolekül (13).

Temozolomid ist in Deutschland in verschiedenen Darreichungsformen im Handel und seit 2012 festbetragsbewertet (16). Temozolomid wird gemäß Leitlinie beim metastasierenden Melanom als wirkäquivalent zu Dacarbazin (Level-of-Evidence: 1b) gesehen und ist in zahlreichen Ländern weltweit für das Anwendungsgebiet zugelassen (13, 17, 18).

Wie im Modul 3A, Abschnitt 3.2.2 erläutert, können Tumorzellen im malignen Melanom jedoch primär resistent gegen o. g. Chemotherapeutika sein oder unter Behandlung häufig eine sekundäre Resistenz entwickeln, so dass es nicht empfehlenswert ist, nach Krankheitsprogression unter o.g. Chemotherapien erneut mit einem MTIC-basierten Regime zu therapieren (15, 19, 20). Entsprechend Leitlinienempfehlungen kommen bei Patienten mit MTIC-Resistenzen Paclitaxel-basierte Chemotherapien, entweder als Monochemotherapie oder in Kombination mit Carboplatin, in Frage (13, 15, 20, 21). Diese Chemotherapieregime sind in Deutschland Versorgungsrealität und werden auch erstattet.

Lomustin ist ein zytostatisch wirksames Nitrosoharnstoffderivat aus der Reihe der alkylierenden Substanzen. Lomustin zerfällt unter physiologischen Bedingungen in ein Alkyldiazohydroxid und ein Alkylisocyanat. Ersteres wirkt alkylierend auf die Cytosin- und Guaninmoleküle der DNA und führt zu DNA-Zwischenstrangvernetzungen. Das Alkylisocyanat reagiert unter Carbamoylierung mit zelleigenen Proteinen (8).

II) Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren

BRAF-Inhibitoren (auch: Proteinkinase-Inhibitoren) werden gemäß Leitlinien beim Vorliegen einer BRAF-Mutation angewendet (13, 15). Dementsprechend ist der Nachweis einer BRAF-Mutation (BRAF-positiver Tumorstatus) vor Beginn der Therapie mit einem BRAF-Inhibitor erforderlich (7, 12).

In Deutschland zugelassene Wirkstoffe sind hier Dabrafenib und Vemurafenib, die durch selektive Hemmung der onkogenen BRAF-V600-Kinase die Überaktivierung des an der Tumorentwicklung und -progression des Melanoms beteiligten RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweges hemmen (7, 12). Gemäß Therapieleitlinien liegen die Remissionsraten bei Anwendung von BRAF-Inhibitoren bei etwa 50 %, wobei das größte Problem bei dieser zielgerichteten Therapie entstehende Resistenzen und das Auftreten von Zweitneoplasien ist (15).

MEK-Inhibitoren wurden kürzlich ebenfalls in die Therapieempfehlungen einiger Leitlinien bei vorliegenden BRAF-V600-Mutationen aufgenommen (15, 21). Auch sie wirken über eine

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Hemmung des RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweges auf die Tumoraktivität bzw. das – wachstum, (11). Allerdings ist der aktuell einzige zugelassene MEK-Inhibitor **Trametinib** in Deutschland nicht im Handel und wird daher nicht weiter beschrieben.

III) Immuntherapie

In den Leitlinien werden mehrere immuntherapeutische Wirkstoffe genannt, darunter Interferon-alfa 2a (ATC-Code L03AB04), Interferon-alfa 2b (ATC-Code: L03AB05), Interleukin-2 (ATC-Code: L03AC01) und Ipilimumab (13, 15, 21).

In Deutschland besitzen Ipilimumab und seit kurzem Nivolumab neben Pembrolizumab eine Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen (1, 9, 10). Interferon-alfa 2b besitzt in Deutschland ebenfalls eine Zulassung für das maligne Melanom, wird allerdings nur nach einer chirurgischen Tumorresektion bei tumorfreien aber rezidiv-gefährdeten Patienten eingesetzt (22). Ganz ähnlich verhält es sich mit Interferon-alfa 2a, welches zur Behandlung des malignen Melanoms des Tumorstadiums II (ohne Lymphknotenbeteiligung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind, zugelassen ist (23). Dies gilt allerdings nicht für das Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes Melanom“, daher werden diese Substanzen hier nicht weiter beschrieben. Interleukin-2 ist in USA für das metastasierende Melanom zugelassen (24); in Deutschland liegt für das metastasierte Melanom jedoch ein Beschluss der Off-label Kommission vor (25).

CTLA-4-(Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) -Antikörper

Bei der Regulation des Immunsystems gibt es verschiedene Elemente, die die Immunantwort hemmen oder co-stimulieren, sogenannte „Checkpoints“. Mit der gezielten Inhibition dieser Checkpoint-Signale soll eine gesteigerte, zytotoxische T-Zell-Antwort erreicht werden (2). CTLA-4 (auch: CD152), ein Mitglied der Immunglobulin-Superfamilie, ist ein speziell an der Zelloberfläche von T-Zellen exprimiertes Protein. Die Aktivierung des Rezeptors CTLA-4 inhibiert über eine intrazelluläre Signalkaskade die T-Zell-Aktivierung, wobei indirekt eine Überreaktion des Immunsystems herunterreguliert und so verhindert wird (26). CTLA-4 wird daher auch als „Immun-Checkpoint“ bezeichnet.

Ipilimumab ist ein vollständig humaner anti-CTLA-4-Antikörper (IgG1κ) (Antagonist). Ipilimumab ist ein Verstärker der T-Zellfunktion, welcher speziell das inhibitorische Signal von CTLA-4 blockiert, was zur T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Lymphozyteninfiltration in Tumoren und damit zum Tumorzelltod führt. Der Wirkungsmechanismus von Ipilimumab ist indirekt und erfolgt über die Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort (9).

In Phase-III-Studien zeigte Ipilimumab als Kombinationstherapie (in Kombination mit Vakzine versus Vakzine-Monotherapie, sowie als Kombinationstherapie mit Dacarbazin vs. Dacarbazin-Monotherapie) eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (13).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen stellt die Anti-CTLA4-Therapie neue Ansprüche an den behandelnden Arzt. Da die Substanz das körpereigene Immunsystem stimuliert und dadurch die Bekämpfung der Tumorerkrankung erst ermöglicht, kommt es bei einer Großzahl der Patienten zu sogenannten immunvermittelten Nebenwirkungen (immune-related Adverse Events (irAEs)). Diese irAEs beruhen auf der Aktivierung des Immunsystems, was zu immunvermittelten inflammatorischen Symptomkomplexen führen kann und eine Behandlung mit Kortikosteroiden erforderlich machen kann (27).

PD-1-Antikörper

Der „programmed cell death-1“(PD-1)-Rezeptor ist ein weiterer, wichtiger Immun-Checkpoint-Rezeptor, der von aktivierten T-Zellen exprimiert wird und die Immunsuppression vermittelt. Der PD-1-Rezeptor funktioniert primär im peripheren Gewebe, wo T-Zellen auf die immunsuppressiven PD-1-Liganden PD-L1 und PD-L2 treffen, die von Tumor- und Stroma-Zellen exprimiert werden. Die Hemmung der Interaktion zwischen dem PD-1-Rezeptor und seinem Liganden PD-L1 kann die T-Zell-Antwort in vitro verstärken und präklinische Antitumoraktivität vermitteln (28).

Zum Zeitpunkt der Dossierabgabe ist Nivolumab neben Pembrolizumab ein weiterer zugelassener PD-1-Antikörper.

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G4-Antikörper, der spezifisch an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion 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 zu einer Hemmung der aktivierten T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktionen durch Blockade der Bindung der Liganden PD-L1 und PD-L2 an den PD-1-Rezeptor. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums (10).

Abgrenzung zu weiteren, relevanten, in den Leitlinien empfohlenen, jedoch in Deutschland im Anwendungsbereich „Malignes Melanom“ nicht explizit zugelassenen Arzneimitteln

Hierbei wird, soweit bekannt, der Zulassungsstatus der beschriebenen Arzneimittel in anderen Ländern berücksichtigt (Tabelle 2-4).

Tabelle 2-4: Übersichtstabelle der weiteren relevanten Arzneimittel, die in anderen Ländern im Anwendungsgebiet zugelassen sind oder regelhaft eingesetzt werden (Stand: Juni 2015)

Wirkstoff	ATC-Code	Im Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes malignes Melanom“ Leitlinien-empfohlen und/oder in anderen Ländern zugelassen	Quelle
Temozolomid	L01A X03	<p>“<i>TEMODAL ist ebenso als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasierenden malignen Melanom angezeigt</i>“</p> <p>Chemotherapeutikum mit dem aktiven Metaboliten MTIC (wie Dacarbazin)</p>	(17, 18) (13)
Carboplatin	L01XA02	Als Monotherapie (21) bzw. in Kombination mit Paclitaxel („CarboTax-Schema“) empfohlen	(13)
Paclitaxel	L01CD01	Als Monotherapie (21) bzw. in Kombination mit Carboplatin („CarboTax- Schema“) empfohlen	(13, 21)

Aufgrund der hohen Toxizität von Polychemotherapien gegenüber einer Dacarbazin-Monotherapie sowie fehlender signifikanter Verlängerung des Überlebens wird eine Polychemotherapie nicht als Standardtherapie der ersten Linie empfohlen. Die hohen Toxizitätsraten sowie nicht zuletzt auch der zeitliche Aufwand der Therapien in einer lebenszeitbegrenzten Situation für den Patienten müssen demgegenüber abgewogen werden.

Derzeit wird häufig das „CarboTax-Schema“ (Carboplatin + Paclitaxel) eingesetzt, das in einer randomisierten Studie eine überraschend lange progressionsfreie Überlebenszeit von vier Monaten zeigte (13). Zudem wird häufig Paclitaxel in Monotherapie eingesetzt. Das gilt insbesondere bei Patienten mit Resistenzen gegen Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC (13, 15, 21). Temozolomid wird häufig als Monotherapie eingesetzt, da es entsprechend Leitlinie als wirkäquivalent zu Dacarbazin gesehen wird (Level-of-Evidence: 1b) (13).

Temozolomid (Methazolaston, Alkylans (14)) ist in Deutschland zugelassen, allerdings nicht explizit im Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes malignes Melanom“ wie in anderen Ländern der Fall (Tabelle 2-4). Seine Wirkung beruht wie bei Dacarbazin auf dem aktiven Metaboliten MTIC (13).

Bei Temozolomid handelt es sich um ein alkylierendes Zytostatikum, genauer um ein Triazen, das bei einem physiologischen pH-Wert rasch chemisch in seine Wirkform Monomethyl-triazenylimidazol-carboxamid (MTIC) umgewandelt wird. Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf die Alkylierung an der O-6-Position von Guanin mit zusätzlicher Alkylierung an der N-7-Position zurückgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass bei später auftretenden zytotoxischen Läsionen eine aberrante Reparatur des Methyladdukts eine Rolle spielt (29, 30). Bei Temozolomid handelt es sich also um ein Prodrug. „MTIC“ ist ebenso als aktiver Metabolit von Dacarbazin bekannt (siehe auch Abschnitt I) Chemotherapie). Der Hauptvorteil gegenüber Dacarbazin besteht in der Umgehung einer hepatischen Metabolisierung und der oralen Applikation (31). In der S3-Leitlinie wird Temozolomid eine Dacarbazin äquivalente Wirksamkeit zugeschrieben, in der NCCN Guideline als Therapieoption in Mono- oder in Kombination mit Cisplatin, Vinblastin, mit oder ohne IL-2 bzw. Interferon alfa, angegeben (13, 21).

Carboplatin als ein Platinderivat wirkt antineoplastisch und zytozid. Seine zytozide Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und -Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion der DNA (32). Durch kovalente Bindung an Proteine und DNA führt es zu DNA-Interkalation und DNA-Strangbrüchen (14).

Paclitaxel, ein Taxanderivat und pflanzliches Alkloid, ist in Deutschland im Anwendungsgebiet nicht explizit zugelassen, die Gabe wird jedoch in den Leitlinien empfohlen (13, 15, 21). Paclitaxel wird häufig als Monotherapie oder in Kombination mit Carboplatin eingesetzt, insbesondere bei Patienten mit Resistenzen gegen MTIC-basierte Chemotherapien (13, 15, 21). Paclitaxel ist ein Antimikrotubuli-Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli durch Hemmung ihrer Depolymerisation stabilisiert. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel die Bildung von Mikrotubulibündeln während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster in der Mitose (33).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: 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 fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. <i>Mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten: mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet.</i>	Nein	17. Juli 2015	A
KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. <i>Nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten: nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, sowie mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten.</i>	Nein	17. Juli 2015	B
KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. <i>Nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation: nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist.</i>	Nein	17. Juli 2015	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

MSD SHARP & DOHME 2015. Fachinformation KEYTRUDA. Stand: Juli 2015

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2014. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2014-B-077 (29. Oktober 2014).

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 2-6 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 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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.

Nicht zutreffend.

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.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel wie administrative Angaben, Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und zum Anwendungsgebiet, auf die sich das Dossier bezieht, wurden der Fachinformation von KEYTRUDA[®] entnommen bzw. entstammen der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten - IFA GmbH (1, 34).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Informationen zur Zulassung der BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren (Dabrafenib, Trametinib, Vemurafenib), des CTLA-4 Inhibitors (Ipilimumab), Interferon-alfa 2 b, sowie Nivolumab wurden den Angaben aus dem Community Register der Europäischen Kommission entnommen (35).

Die Angaben zum Wirkmechanismus der einzelnen Medikamente wurden den jeweiligen aktuellen Fachinformationen, evidenzbasierten Leitlinien (Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (DGHO); S3-Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; National Comprehensive Cancer Network (21)), dem „Roten Buch“, sowie Sekundärliteratur entnommen. Informationen zur Zulassung von Temozolomid (Temodal) in Australien und New Zealand sowie zur Zulassung von „DTIC-Dome“ entstammen den Behördenwebsites dieser Länder.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab). Stand: Juli 2015.
2. Reinmuth N, Heigener DF, Reck M. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Neues aus der Immuntherapie. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2015;140(5):329-33.
3. MSD SHARP & DOHME. MSD Oncology: 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. Annual review of immunology. 2008;26:677-704.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature reviews Cancer. 2012;12(4):252-64.
6. LIPOMED. Fachinformation DACARBAZIN LIPOMED® (Dacarbazin). Stand: April 2010. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 25.06.2015
7. NOVARTIS. Fachinformation TAFINLAR® (Dabrafenib). Stand: Mai 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 20.07.2015.
8. MEDAC. Fachinformation CECENU® (Lomustin). Stand: Februar 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 15.07.2015.
9. BRISTOL-MYERS SQUIBB. Fachinformation YERVOY® (Ipilimumab). Stand: Juni 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 17.07.2015.
10. BRISTOL-MYERS SQUIBB. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab). Stand: Juni 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 17.07.2015.
11. NOVARTIS. Fachinformation MEKINIST® (Trametinib). Stand: 2015. URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Zugriff am: 17.07.2015.
12. ROCHE. Fachinformation ZELBORAF® (Vemurafenib). Stand: April 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 17.07.2015.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie: Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V.; 2013. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf. Zugriff am: 28.04.2015.
14. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. DAS ROTE BUCH. Hämatologie und Internistische Onkologie. 5., überarbeitete und erweiterte Auflage. Heidelberg : ecomed Medizin; 2014.
15. 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. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@/@/view/html/index.html>. Zugriff am: 20.10.2014.
16. GKV-Spitzenverband. Übersicht der Festbeträge in der Standardpackung. Beschlüsse des GKV-Spitzenverbandes zur Festsetzung von Festbeträgen vom 5. November 2012. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_beschluesse/festbeträge_beschluesse_bis_2013_12_31/01012013_festsatzung/Uebersicht_FB_in_SP_130101.pdf. Zugriff am: 21.07.2015.
17. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation TEMODAL® (Temozolomid). Stand: Juni 2015. URL: <https://www.ebs.tga.gov.au/>. Zugriff am: 28.07.2015.
18. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation TEMODAL® (Temozolomid). Stand: Mai 2015. URL: <http://www.medsafe.govt.nz/>. Zugriff am: 17.07.2015.
19. Schadendorf D, Czarnecki BM. Chemoresistenz des malignen Melanoms. Mechanismen und Modulationsmöglichkeiten. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 1994;45(10):678-84.
20. Tawbi HA, Buch SC. Chemotherapy resistance abrogation in metastatic melanoma. Clinical advances in hematology & oncology : H&O. 2010;8(4):259-66.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Melanoma. Version 3.2015; 2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Zugriff am: 29.06.2015.
22. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation INTRONA® (Interferon alfa-2b). Stand: November 2013. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 25.06.2015.
23. ROCHE. Fachinformation ROFERON®-A (Interferon alfa-2a). Stand: Mai 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 17.07.2015.
24. PROMETHEUS LABORATORIES. Fachinformation PROLEUKIN® (aldesleukin). Stand: Juli 2012. URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>. Zugriff am: 17.07.2015.
25. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 2013. Sachstandstabelle der Expertengruppe Off-Label Fachbereich Onkologie. URL: <http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/BereitsZugelAM/offLabel/Historie/Onkologie/sachstand-aa.html>. Zugriff am: 04.08.2015.
26. Sansom DM. CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom? Immunology. 2000;101(2):169-77.
27. Harmankaya K, Schindler K. 2012. Anti-CTLA4-Antikörper-Therapie am Hauttumorzentrum Wien. URL: <http://universimed.com/printpdf/77435>. Zugriff am: 23.07.2015.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(26):2443-54.
29. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation TEMODAL® (Temozolomid). Stand: Mai 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 15.07.2015.
30. SUN PHARMA. Fachinformation TEMOZOLOMIDE SUN® (Temozolomid). Stand: Juni 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 17.07.2015.
31. European Medicines Agency (EMA). SCIENTIFIC DISCUSSION for the approval of Temodal.; 2004. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000229/WC500035617.pdf. Zugriff am: 17.07.2015.
32. ACCORD. Fachinformation CARBOPLATIN ACCORD® (Carboplatin). Stand: April 2015. URL: <http://accord-healthcare.de/produkte/fachinformationen/>. Zugriff am: 29.06.2015.
33. ACCORD. Fachinformation PACLITAXEL ACCORD® (Paclitaxel). Stand: April 2015. URL: <http://accord-healthcare.de/produkte/fachinformationen/>. Zugriff am: 29.06.2015
34. Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA). Auftragsbestätigung [Auftr.-Nr. 1000351858]; 2014.
35. European Commission. 2015. Pharmaceuticals - Community Register. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm. Zugriff am 21.07.2015.