

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

Ipilimumab (YERVOY®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.01.2012

Inhaltsverzeichnis

Seite

| | |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 6 |
| 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 | 14 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 14 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 15 |
| 2.2.3 Zulassungsstatus international..... | 15 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2..... | 17 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 20 |

| Tabellenverzeichnis | Seite |
|--|--------------|
| 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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 14 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 15 |
| Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international | 16 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab..... 9

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALC | Maßzahl der im peripheren Blut zirkulierenden T- und B-Zellen (<i>Absolute Lymphocyte Count</i>) |
| AMIS | Arzneimittelinformationssystem |
| APC | Antigenpräsentierende Zelle |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation |
| B7 | Oberflächenprotein B7 |
| BHD-Schema | Polychemotherapie aus Carmustin, Hydroxyurea und Dacarbazin |
| BOLD-Schema | Polychemotherapie aus Carmustin, Vincristin, Lomustin und Dacarbazin |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| B-MS | Bristol-Myers Squibb |
| BSC | <i>Best Supportive Care</i> , i.S.v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten |
| CD | Oberflächenmerkmale von Zellen (<i>Cluster of Differentiation</i>): membrangebundene Glykoproteine mit verschiedenen Funktionen |
| CR | Komplettes Ansprechen (<i>complete response</i>) |
| CTLA-4 | Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4 |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic acid</i>) |
| DVP-Schema | Polychemotherapie aus Dacarbazin, Vindesin und Cisplatin |
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| engl. | Englisch |
| et al. | und andere (<i>et alii/ et aliae/ et alia</i>) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GemTreo-Schema | Polychemotherapie aus Treosulfan und Gemcitabin |
| ggf. | gegebenenfalls |
| gp100 | Tumorvakzin Glykoprotein 100 |
| HLA-A | humanes Leukozytenantigen-A (<i>Human Leukocyte Antigen-A</i>) |
| i. d. R. | in der Regel |
| IFN- α | Interferon alfa |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| IL-2 | Interleukin 2 |
| inkl. | inklusive |
| IPI | Ipilimumab |
| i.S. | im Sinne |
| i.S.v. | im Sinne von |
| MART1 | Melanomantigen, welches von der T-Zelle erkannt wird |
| MHC | Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>) |
| MTIC | Monomethyl-Triazeno-Imidazol-Carboxamid |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RECIST | Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>) |
| s. | siehe |
| s.o. | siehe oben |
| s.u. | siehe unten |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| sogen. | sogenannte |
| SmPC | Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>) |
| u. a. | unter anderem |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>) |
| VerfO-GBA | Verfahrensordnung des G-BA, hier stets: Kapitel 5 |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>) |
| 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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--------------------|-------------------|
| Wirkstoff: | Ipilimumab |
| Markenname: | YERVOY® |
| ATC-Code: | L01XC11 |

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 |
|---------------------------|------------------|---|------------------------------|
| 8869134 | EU/1/11/698/001 | 1 ml des Konzentrats enthält 5 mg Ipilimumab. | 1 Durchstechflasche zu 10 ml |
| 8869140 | EU/1/11/698/002 | 1 ml des Konzentrats enthält 5 mg Ipilimumab. | 1 Durchstechflasche zu 40 ml |

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.

Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der die spezifische, zelluläre Immunabwehr (insbesondere über die zytotoxischen T-Zellen) des Körpers und damit den natürlichen Prozess der Eliminierung von Krebszellen stärkt.

Der Wirkungsmechanismus von Ipilimumab in der Tumorabwehr ist indirekt und erfolgt über die Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort (1). Ipilimumab blockiert das inhibitorische Signal des CTLA-4 (zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen-4), wodurch eine verstärkte T-Zell-Aktivierung, -Proliferation und -Infiltration in Tumore und damit der Tumorzelltod erreicht werden kann (1).

In Phase 2-Studien mit Ipilimumab wurde dieser Mechanismus überprüft und sowohl die Zahl der aktivierten T-Zellen (CA184-004 (2) und CA184-007 (3)) wie auch die absolute Zahl zirkulierender T- und B-Zellen (ALC) ermittelt (CSR CA184-004 (2) und CSR CA184-022 (4), Angaben gemäß EPAR, (5)). Unter Behandlung mit Ipilimumab wurde ein Anstieg der aktivierten T-Zellen festgestellt ((2); (3)), ebenso wie der dosisabhängige Anstieg des ALC ((2); (4)), auch nach Beendigung des zugelassenen Induktionsregime (maximal vier Infusionen, die im Abstand von drei Wochen gegeben werden) von Ipilimumab (4).

Aktivierungsmechanismus von T-Zellen

T-Zellen sind ein Teil der zellulären Immunantwort und haben die Aufgabe, fremde (z. B. Bakterien) oder entartete Zellen zu eliminieren. T-Zellen erkennen diese Zielzellen dadurch, dass ein weiterer Zelltyp des Immunsystems (die antigenpräsentierende Zellen (APC)) spezifische Oberflächenmoleküle (z.B. sogenannte Tumorantigene) von z. B. entarteten Zellen aufnehmen, verarbeiten und über den sogenannten Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (*Major Histocompatibility Complex*, MHC) den T-Zellen präsentieren. Durch ein komplexes Wechselspiel zwischen APC und T-Zelle erkennen T-Zellen diese Antigene als fremd, wodurch die Proliferation (Vermehrung) einer auf dieses

Antigen spezialisierten T-Zell-Population angeregt wird. Diese T-Zellen zirkulieren dann im Blut und erkennen „ihre“ Zielzellen am spezifischen Antigen (6). Erkennt eine T-Zell-Population Tumorantigene, kann sie den Tumor infiltrieren und zerstören. Durch diesen Mechanismus ist es auch erklärbar, warum die Läsionen (gemessene Tumormasse) bei Behandlung mit Ipilimumab zuerst größer werden können, sich aber im späteren Verlauf des Ansprechens verkleinern (7).

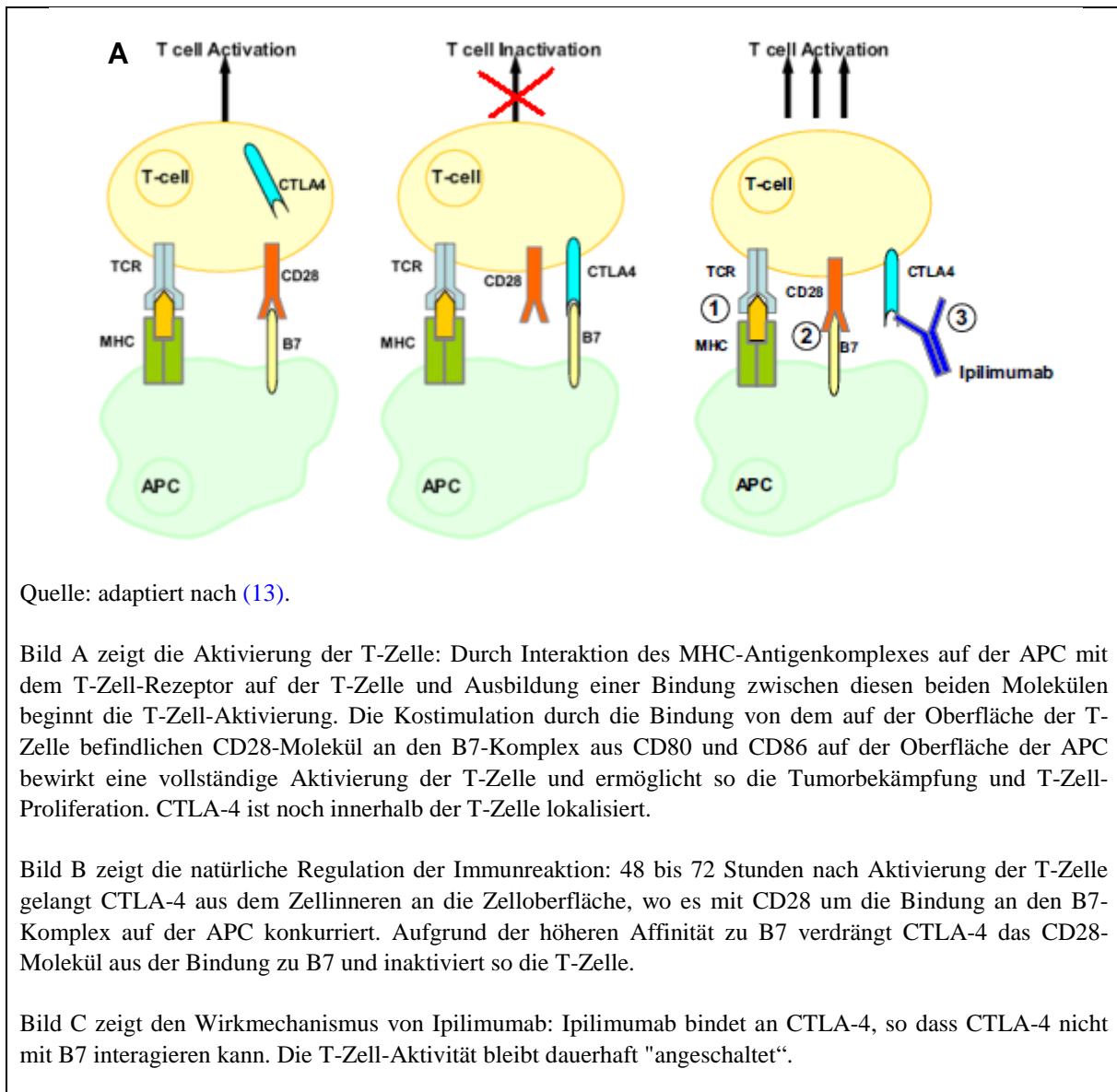
Zur Aktivierung einer T-Zelle sind mindestens zwei Signale notwendig: Das erste Signal ist die Erkennung und Bindung eines MHC-Komplexes der APC mit gebundenem Antigen durch den T-Zell-Rezeptor. Das zweite, kostimulatorische Signal ist die Bindung eines auf der Oberfläche der T-Zelle befindlichen Korezeptors (CD28) an den B7-Komplex (CD80/86) auf der APC. Erst wenn diese beiden Bindungen gebildet sind, kann die volle Aktivierung der T-Zelle und damit ihre Proliferation erfolgen.

48 bis 72 Stunden nach Aktivierung einer T-Zelle gelangt das regulatorische Molekül CTLA-4 aus dem Inneren der T-Zelle auf die Oberfläche (sogen. Expression). CTLA-4 bindet wie der CD28-Korezeptor der T-Zelle an das B7-Molekül der APC. CTLA-4 hat eine höhere Affinität zum B7-Komplex als CD28 und ist deshalb in der Lage, CD28 aus seiner Bindung mit dem B7-Komplex zu verdrängen und selbst zu binden ((8); (9)). Dadurch dient CTLA-4 der inhibitorischen Regulation der T-Zell-Aktivität: Die Bindung von CTLA-4 an den B7-Komplex hemmt die T-Zell-Aktivität und beugt so einem Überschießen der Immunreaktion vor, die für den Organismus lebensgefährlich werden könnte (10).

Im Fall des malignen Melanoms sind Antigene, die von zytotoxischen T-Zellen erkannt werden, beispielsweise Glykoprotein 100 (gp100), Tyrosinase oder MART1 ((11); (12)).

Wirkmechanismus von Ipilimumab in der T-Zell-Aktivierung

Ipilimumab ist ein spezifischer Antikörper gegen CTLA-4 und kann es blockieren, sobald CTLA-4 vom Zellinneren auf die Membran (Oberfläche) der T-Zelle gelangt. Wenn Ipilimumab das CTLA-4 blockiert, kann B7 nicht mehr binden und die T-Zelle bleibt damit aktiviert. Somit wirkt Ipilimumab als Verstärker der T-Zell-Antwort, indem es das inhibitorische Signal des CTLA-4 blockiert ((9); (13)). In Abbildung 1 wird der Wirkmechanismus von Ipilimumab skizziert (adaptiert nach (13)).

Abbildung 1: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab

Ansprechmuster von Immuntherapien in der Onkologie

In den letzten Jahren sind Immuntherapien in der Onkologie oft zur Unterstützung der klassischen Chemotherapie mit Zytostatika (Immunchemotherapien) oder auch als Alternative eingesetzt worden (vor allem das in den USA zugelassene Interleukin-2, s.u.) (15).

Die Wirkweise – und damit die Kinetik des Ansprechens eines Tumors auf eine Immuntherapie – unterscheidet sich stark von der Therapie mit Zytostatika. Während ein klinisches Ansprechen auf eine zytostatische Therapie oft schnell, aber häufig nicht von Dauer ist, ist das Ansprechen auf eine Immuntherapie langsamer, aber oft nachhaltiger (14).

Ein Tumorsprechen auf eine Chemotherapie ist meist charakterisiert durch messbare Reduzierung der Tumormasse innerhalb weniger Therapiezyklen. Diesem Sachverhalt tragen auch die Ansprechkriterien RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), (16) für

eine Chemotherapie gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) Rechnung. Ein Schlüsselkriterium des RECIST-Systems ist das Fortschreiten der Erkrankung, messbar z. B. durch eine Vergrößerung des Primärtumors oder die Bildung von Metastasen. Dies wird als Indikator dafür gesehen, dass der Tumor auf die Chemotherapie nicht oder nicht mehr anspricht. Diese Patienten werden als ohne Ansprechen (*Non-Responder*) klassifiziert und die Therapie mit dem entsprechenden Chemotherapeutikum wird üblicherweise beendet (7).

Für die Immuntherapie onkologischer Erkrankungen ergibt sich jedoch ein anderes Bild: Ein Ansprechen auf die Therapie, beispielsweise auf Ipilimumab, kann auch nach einer scheinbaren Verschlechterung der Erkrankung, z. B. Wachstum der Tumorkläsionen oder sogar dem Auftreten neuer Kläsionen erfolgen ((7); (17)). Die Zunahme der Tumormasse ist im Fall von Ipilimumab darauf zurückzuführen, dass der Tumor von Lymphozyten infiltriert und so eine Entzündung ausgelöst wird. Durch die Infiltration und die dadurch ausgelöste Entzündungsreaktion kann der Tumor zunächst größer erscheinen. Zudem können neue Kläsionen auftreten, da die Immunreaktion ein komplexer Vorgang ist und die Ausbildung eines klinisch sichtbaren Effektes Zeit beansprucht (7). Studien mit Ipilimumab haben gezeigt, dass einige Patienten erst nach der 12. Woche nach der ersten Infusion ein Ansprechen zeigen (18). Daher wurden aus Daten von Studien mit Ipilimumab folgende Schlüsse gezogen (7):

- Bei Immuntherapien kann es im Vergleich zu klassischen Chemotherapien länger dauern, bis sich ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie zeigt.
- Ein Ansprechen auf die Immuntherapie kann sich auch noch in einem Stadium zeigen, das laut RECIST-Kriterien als Fortschreiten der Erkrankung klassifiziert werden würde (s.o).

Wirkmechanismus und immunvermittelte Nebenwirkungen von Ipilimumab

Das Nebenwirkungsprofil von Immuntherapien ist aufgrund des Wirkmechanismus ebenfalls anders als bei Chemotherapien. Immunvermittelte Nebenwirkungen von Ipilimumab sind vergleichbar mit Symptomen von autoimmunen entzündlichen Erkrankungen (19).

Immunologische und immunhistochemische Analysen aus Gewebenproben von Patienten mit Haut- und gastrointestinalen Nebenwirkungen haben ergeben, dass diese Gewebe stark von verschiedenen T-Zell-Populationen (CD4+ und CD8+) infiltriert waren. Weiterhin waren hohe Spiegel proinflammatorischer Zytokine im Serum dieser Patienten zu finden. Da viele dieser Nebenwirkungen mit Corticosteroiden oder Infliximab (Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor alfa) effektiv behandelt werden können, liegt zudem nahe, dass diese Nebenwirkungen immunvermittelt sind und somit auf die verstärkte T-Zell-Aktivierung von Ipilimumab zurückgeführt werden können.

Die typischen immunvermittelten Nebenwirkungen der Ipilimumab-Therapie treten meist in den ersten 12 Wochen der Therapie auf ((13); (19)). Man nimmt an, dass sie durch unspezifische oder kreuzreaktive Gewebsschädigungen durch aktivierte T-Zellen ausgelöst werden (19). Die häufigsten Einzelnebenwirkungen, von denen mehr als 10% der Patienten betroffen sind, sind Diarrhö (Durchfall), Hautausschlag, Pruritus (Juckreiz), Fatigue (Erschöpfung), Nausea (Übelkeit), Erbrechen, verminderter Appetit und Abdominalschmerz

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Bauchschmerzen). Die meisten Nebenwirkungen klingen nach geeigneter Behandlung oder nach dem Absetzen von YERVOY® wieder ab (1). Die spezifischen Richtlinien für die Behandlung der immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation aufgeführt (1), weitere Maßnahmen zur sicheren Anwendung von Ipilimumab werden in Modul 3.4.4 beschrieben.

Wirkmechanismus Ipilimumab und Arzneimittelinteraktion

Ipilimumab wird nicht mithilfe von Cytochrom-P450-Enzymen oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut und hat voraussichtlich keine inhibitorische oder induktorische Wirkung auf die Cytochrom-P450-Enzyme oder andere Enzyme des Arzneimittelmetabolismus (1). Daher sind für Ipilimumab keine pharmakokinetischen Arzneimittel-Interaktionen zu erwarten.

Schlussfolgerung

Mit Ipilimumab steht Patienten im Anwendungsgebiet eine immunstimulatorische Therapie zur Verfügung, mit der sich zum ersten Mal ein verlängertes Gesamtüberleben in dieser Patientenpopulation zeigt. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich grundlegend von dem der klassischen Chemotherapien mit Zytostatika. Aus dem Wirkmechanismus leitet sich auch das Nebenwirkungsprofil von Ipilimumab ab; die Fachinformation von YERVOY® empfiehlt spezifische Richtlinien für die effektive Behandlung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen (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.

Nach allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gab es bislang im Anwendungsgebiet, d.h. zur Behandlung fortgeschrittener (nicht resezierbarer oder metastasierter) Melanome bei Erwachsenen, die zuvor bereits eine Therapie erhalten haben, keine zugelassenen Arzneimittel oder andere Therapieoptionen, die eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigen konnte ((20); s. auch Modul 3.2.2). Folglich hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie *Best Supportive Care* (BSC) definiert (s. Modul 3.1), i.S.v. Therapieoptionen „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten“ (21).

Im Folgenden werden, zur Beschreibung der Wirkmechanismen, die in deutschen und europäischen Leitlinien empfohlenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet zunächst unabhängig vom Zulassungsstatus in der Indikation des fortgeschrittenen malignen Melanoms aufgelistet (für die Beschreibung der systematischen Recherche s. Modul 3.2.5).

Für nicht resezierbare Metastasen können unter Berücksichtigung der Toxizität gemäß deutscher und europäischer Leitlinien in palliativer Indikation auch anti-neoplastische

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Therapieoptionen erwogen werden ((20); (22); (23); (24)). Für keine der (Poly-) Chemo- und Chemoimmuntherapien wird differenziert, ob die Therapie auch für vorbehandelte Patienten indiziert ist.

Empfohlen werden in der Monotherapie Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin, Vindesin, Interferon alfa (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2).

Als Polychemo- bzw. Polychemoimmuntherapie werden Treosulfan/Gemcitabin (sogen. GemTreo-Schema), Carboplatin/Paclitaxel (sogen. CarboTax-Schema) ((20); (22); (23); (24)), Dacarbazin/Vindesin/Cisplatin (sogen. DVP-Schema), Carmustin/Vincristin/Lomustin/Dacarbazin (sogen. BOLD-Schema) und Carmustin/Hydroxyurea/Dacarbazin (sogen. BHD-Schema) genannt ((20); (22); (23)), sowie Dacarbazin/ Carmustin/Cisplatin/Tamoxifen (sogen. DBCT-Schema), Dacarbazin (oder Temozolomide)/Interferon-alfa und Vindesin/Interferon-alfa (22) und Cisplatin/Dacarbazin (24). Polychemotherapien in palliativer Indikation sind aufgrund der Toxizität streng abzuwägen ((20); (22); (23)).

Die Substanzen sind bis auf zwei Ausnahmen (Dacarbazin in der Mono- sowie Lomustin in der Kombinationstherapie) in Deutschland nicht zugelassen (25). Aus Gründen der Vollständigkeit und da diese Substanzen in Modul 3.2.2 und Modul 4 erneut Erwähnung finden, erfolgt neben der Darstellung von Dacarbazin und Lomustin eine kurze Einordnung des Wirkmechanismus der empfohlenen Monotherapien.

Ferner wird in Leitlinien der Einschluss in klinische Studien mit experimentellen Substanzen empfohlen (z. B. (22)). Aus Gründen der Vollständigkeit wird das Tumorkvakzin gp100 dargestellt, da es im Anwendungsgebiet mit Ipilimumab in der Phase3-Zulassungsstudie untersucht wurde. Auf eine Beschreibung weiterer experimenteller Substanzen wird allerdings aufgrund der fehlenden Zulassung für diese Substanzen verzichtet.

Anmerkungen: Entsprechend der derzeit gültigen Fachinformationen von **Vindesin** und **Carmustin** sind diese Substanz für das Indikationsgebiet von Ipilimumab in Deutschland nicht zugelassen ((26); (27)). Allerdings dokumentiert die AMIS-Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Anwendungsgebiet des in Deutschland zugelassenen und im Verkehr befindlichen Eldisin® (Vindesin), dass Vindesin sich als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen onkolytisch wirksamen Substanzen u. a. in der Behandlung des malignen Melanoms als wirksam erwiesen habe sowie für Carmubris® (Carmustin) u. a. das Anwendungsgebiet des Malignen Melanoms in Kombination mit anderen bewährten, das Zellwachstum hemmenden Mitteln (25) Im Folgenden wird jedoch dem Zulassungsstatus laut jeweiliger Fachinformation gefolgt ((26); (27)).

Die Verordnungsfähigkeit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung von Interleukin 2 (**IL-2**) im in Deutschland nicht zugelassenen Anwendungsgebiet des malignen Melanoms wird von der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35b Abs. 3 SGB V, die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) eingesetzt wurde, empfohlen, da es keine etablierte Standardtherapie sowie keine Daten anderer Substanzen bezüglich eines Überlebensvorteils im Vergleich zu BSC gäbe (45). Hierbei handelt es sich um eine Empfehlung bei nicht-vorbehandelten Patienten, wie aus dem Hinweis, dass ausreichende

Daten zur Beurteilung des Effekts von Interleukin-2 nach vorangegangener Chemotherapie nicht vorlägen, entnommen werden darf.

Wirkmechanismen für die Behandlung des malignen Melanoms zugelassener Substanzen

Dacarbazin ist ein Zytostatikum und seit 1980 in Deutschland für das maligne Melanom zugelassen, das i. d. R. bei nicht-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen eingesetzt wird. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer Hemmung des Zellwachstums, die vom Zellzyklus unabhängig ist und durch eine Hemmung der DNA-Synthese zustande kommt (28). Eine alkylierende Wirkung wurde ebenfalls nachgewiesen, und es könnten noch weitere zytostatische Mechanismen durch Dacarbazin beeinflusst werden (28). Man geht davon aus, dass Dacarbazin selbst keine anti-neoplastische Wirkung besitzt. Es wird jedoch rasch durch mikrosomale N-Demethylierung in 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und ein Methyl-Kation umgewandelt, das für die alkylierenden Wirkungen verantwortlich ist (28). Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber BSC konnte bislang nicht nachgewiesen werden (22).

Lomustin ist ein seit 1980 in Deutschland zugelassenes Zytostatikum für die Kombinationstherapie u. a. zum Einsatz bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) (29). Lomustin ist ein Nitrosoharnstoffderivat aus der Reihe der alkylierenden Substanzen (29).

Die folgenden Substanzen sind im Anwendungsgebiet in Deutschland nicht zugelassen:

Temozolomid ist ein zytotoxisches Triazen, das unter physiologischen pH-Wert in seine Wirkform (Monomethyl-triazeno-imidazol-carboxamid, MTIC) umgewandelt wird (30). Die Zytotoxizität von MTIC wird hauptsächlich auf Alkylierung zurückgeführt (30).

Vindesin ist ein Zytostatikum. Es bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli, wodurch die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt wird (26).

Fotemustin ist in Deutschland nicht im Verkehr und muss im Einzelfall importiert werden. Fotemustin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Nitrosoharnstoffe mit alkylierender und carbamoylierender Wirkung, das experimentell ein breites antitumorales Wirkungsspektrum besitzt (1). Aufgrund seiner hohen Lipophilie überwindet Fotemustin schnell die Blut-Hirn-Schranke und ermöglicht so die Behandlung von Hirnmetastasen (31).

Interferon alfa (IFN- α) ist ein Zytokin mit dosisabhängigen Effekten (32) und besitzt nachgewiesenermaßen Eigenschaften der sogenannten natürlichen Human-alfa-Interferone (33). Zytokine sind Glykoproteine, die von manchen Zellen wie z. B. T-Zellen abgesondert werden und als Mediatoren wirken, die das Wachstum eines Tumors fördern oder verhindern (34). IFN- α wirkt gegen das Tumorwachstum durch die Herabregulierung der Onkogenexpression und Induktion von Tumorsuppressoren (34). Andere anti-neoplastische Effekte sind die Hemmung der Proteinbiosynthese und die Aktivierung von T-Zellen. Man nimmt an, dass dies aufgrund einer Überexpression von Tumorzelloberflächen-Antigenen zustande kommt, die die Melanomzellen für T-Zellen angreifbarer macht (32). In Deutschland zugelassen sind Interferon alfa 2a und 2b u. a. als adjuvante Therapie bei Patienten mit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

malignen Melanomen, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind (33).

Interleukin-2 (IL-2) wirkt immunregulatorisch und ist die erste Immuntherapie, die von der FDA in den USA zugelassen wurde; in Deutschland ist IL-2 zur Therapie des malignen Melanoms nicht zugelassen. Es ist noch nicht genau geklärt, über welchen Mechanismus die IL-2-vermittelte Immunstimulation zur antitumoralen Aktivität führt. Von einer Hochdosis-Interleukin-2-Therapie profitierten in einer Studie nur 8 bis 9 % der Patienten, wobei die Überlebensdauer dieser Stadium IV-Patienten signifikant höher war als in der Vergleichsgruppe (35). Die hohe Toxizität ist abzuwägen (45). In klinischen Studien wird IL-2 häufig als Adjuvanz in geringeren Dosen eingesetzt, um die Wirkung der untersuchten Substanz zu verstärken (36).

gp100-Peptidvakzin ist ein experimentelles, nicht zur Zulassung eingereichtes Tumorstoff aus einem Glykoprotein-Antigen spezifisch für Melanomzellen (37). Tumorstoffe wurden zur Verstärkung der körpereigenen Immunantwort auf Tumorzellen entwickelt. Bestimmte Tumorstoffe, zu denen gp100 gehört, enthalten tumorspezifische Antigene, die eine T-Zellantwort stimulieren können (36). Für gp100 in Kombination mit IL-2 wurde bei Patienten mit metastasierten Melanomen, die den Phänotyp HLA-A*0201 im Leukozyten-Antigen haben, in klinischen Studien eine Tumorstoffregression festgestellt (38).

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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| YERVOY [®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. | 13.07.2011 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | |

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation YERVOY® Stand Juli 2011 (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.

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|----------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | nicht zutreffend |

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.

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden **Tabelle 2-5** die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe **Tabelle 2-3**). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

| Land | Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung) | Datum der Zulassungserteilung | Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a |
|---------------------|---|-------------------------------|--|
| Geltungsraum EU/EEA | <p><i>YERVOY is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy.</i></p> <p>YERVOY® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.</p> | 13.07.2011 | A- Identisches Anwendungsgebiet |
| USA | <p><i>YERVOY is a human cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) blocking antibody indicated for the treatment of unresectable or metastatic melanoma.</i></p> <p>YERVOY® ist ein humaner Antikörper, der das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen blockiert, und ist zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms indiziert.</p> | 25.03.2011 | <p>A- Vergleichbares Anwendungsgebiet <u>ohne</u> die Einschränkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „die zuvor bereits eine Therapie erhalten haben“ • „bei Erwachsenen“ |
| Australien | <p><i>YERVOY, as a monotherapy, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma who have failed or are intolerant to prior therapy.</i></p> <p>YERVOY® ist als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen indiziert, bei denen bereits eine Vortherapie versagt hat, oder unverträglich war.</p> | 05.07.2011 | <p>A- Vergleichbares Anwendungsgebiet <u>mit</u> den Einschränkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Monotherapie“ • „Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie“ |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Land | Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung) | Datum der Zulassungserteilung | Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a |
|---------------|---|-------------------------------|---|
| Schweiz | Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben. | 14.10.2011 | A- Identisches Anwendungsgebiet |
| Liechtenstein | | 27.10.2011 | |
| Chile | <i>YERVOY (ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no extirpable.</i> | 30.11.2011 | A- Vergleichbares Anwendungsgebiet <u>ohne</u> die Einschränkungen: <ul style="list-style-type: none"> • „die zuvor bereits eine Therapie erhalten haben“ • „bei Erwachsenen“ |
| Argentinien | YERVOY® ist zur Behandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren Melanoms indiziert | 26.10.2011 | |

a: Angabe der Kodierung analog [Tabelle 2-4](#); falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-5](#) zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf B-MS-internen Angaben mit Stand vom 21.12.2011.

Die Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet im Wortlaut wurden der Zusammenfassung der Produktmerkmale der European Medicines Agency (EMA) (39) für den Geltungsraum der EMA, der US-amerikanischen Produktinformation (40), der Australischen Produktinformation (41), der Schweizer Fachinformation (42), die ebenfalls in Liechtenstein gültig ist, sowie der harmonisierten südamerikanischen Fach- und Gebrauchsinformation (derzeit gültig für Argentinien und Chile, (43)) entnommen. Wo erforderlich, wurde der Originaltext übersetzt.

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.

Ziel der Informationsbeschaffung für Modul 2 war es, zum einen frei zugängliche Angaben zum Wirkmechanismus von Ipilimumab und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen oder per Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln zu identifizieren. Zum anderen waren Informationen zum Zulassungsstatus von Ipilimumab aus öffentlichen Quellen sowie B-MS-internen (internationaler Zulassungsstatus) Quellen heranzuziehen.

Zu 2.1.1

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Informationen zum Produkt wurden der deutschen Fachinformation YERVOY® entnommen (1). Diese Quelle ist öffentlich zugänglich und enthält die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben des Arzneimittels.

Zu 2.1.2

Zur Darstellung des Wirkmechanismus wurden vornehmlich der EPAR und die Fachinformation YERVOY® ((1); (5)) für Ipilimumab sowie die Fachinformationen von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen oder per Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln verwendet.

Empfohlene Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden mittels verfügbarer Leitlinien (s. Ergebnis der Leitlinienrecherche im Modul 3.2.2) identifiziert und ihr Zulassungsstatus in der AMIS-Datenbank des DIMDI am 09.01.2012 überprüft (25). Zusätzlich wurden die Bewertungen der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie ebenso wie die diesbezüglichen Beschlüsse des G-BA konsultiert, um vollständige Informationen zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Anwendungsgebiet zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen zu erhalten; die Seiten wurden am 29.12.2011 konsultiert und eine Bewertung, die der G-BA zudem in die Arzneimittelrichtlinie (Anlage IV) aufgenommen hat, im Indikationsgebiet gefunden ((44); (45)).

Für ergänzende Informationen zur Beschreibung der Wirkmechanismen wurde eine unstrukturierte Recherche im Juni 2011 durchgeführt und der 2. Kalenderwoche 2012 aktualisiert: In einer Internetrecherche wurde per Schlagworteingabe gesucht und die Ausgabeseiten per Hand nach passenden Publikationen durchsucht; ausgewählt wurde nach Relevanz des Titels, Impact-Faktor des Journals, Review-Artikel und Aktualität. Eine Publikation (13) mit einer graphischen Darstellung des Wirkmechanismus von Ipilimumab wurde per Freihandrecherche gefunden.

Folgende Schlagworteingaben wurden gesucht:

Schlagwortsuche für Hintergrundinfos zu Ipilimumab/Entwicklung von Ipilimumab:

1: development

2: ipilimumab

Ergebnis: (8).

Schlagwortsuche zum Wirkmechanismus von Ipilimumab:

#ipilimumab

#immune system

#ctla-4

Ergebnis: (18).

Eine ergänzende Handrecherche nach einer graphischen Darstellung ergab (13).

Schlagwortsuche zum Mechanismus der T-Zell-Ko-Stimulation:

#CTLA-4

#T-Cell activation

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

#costimulation

Ergebnis: (9).

Schlagwortsuche zu CTLA-4 und T-Zellen:

1: CTLA-4

2: T Cell

3: regulation

Ergebnis: (10).

Schlagwortsuche zu gp100 und von T-Zellen erkannten Tumorantigenen:

#1: tumor

2: antigens

3: recognized

4: t cells

Ergebnis: (11).

Schlagwortsuche zu wirkmechanismusbedingten Nebenwirkungen:

1: anti

2: CTLA-4

3: antibodies

4: toxicity

Ergebnis: (17); (19); (46); (47).

Für die RECIST-Kriterien und modifizierte RECIST-Kriterien:

1: modified

2: RECIST

3: criteria

4: endpoints

Ergebnis: (16).

modifizierte RECIST-Kriterien, wie oben plus:

#CTLA-4

Ergebnis: (7); (14); (15).

Zu 2.2

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf B-MS-internen Angaben mit Stand vom 21.12.2011.

Die Informationen wurden dem Wortlaut der jeweiligen Fach- bzw. Produktinformation entnommen, die gesicherte Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet im jeweiligen Land wiedergeben, vorzugsweise aus öffentlich zugänglichen Quellen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml. 7-2011.
- (2) Bristol-Myers Squibb. CSR CA184-004. 14-10-2008.
- (3) Bristol-Myers Squibb. CSR CA184-007. 27-5-2008.
- (4) Bristol-Myers Squibb. CSR CA184-022. 9-5-2008.
- (5) European Medicines Agency. Assessment Report for Yervoy (Ipilimumab). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf. [Letzter Zugriff: 26.01.2012]. 25-07-2011.
- (6) Schütt C, Bröker B. Grundwissen Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg ed. 2011, 2-6, 28-31.
- (7) Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23):7412-7420.
- (8) Hoos A, Ibrahim R, Korman A, Abdallah K, Berman D, Shahabi V et al. Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 2010; 37(5):533-546.
- (9) Harris NL, Ronchese F. The role of B7 costimulation in T-cell immunity. *Immunol Cell Biol* 1999; 77(4):304-311.
- (10) Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994; 1(5):405-413.
- (11) Boon T, Cerottini JC, Van den EB, van der BP, Van Pel A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:337-365.
- (12) Gelbart Y, Frankenburg S, Pinchasov Y, Krispel S, Eliahu D, Drize O et al. Production and purification of melanoma gp100 antigen and polyclonal antibodies. *Protein Expr Purif* 2004; 34(2):183-189.
- (13) Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol* 2010; 37(5):485-498.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (14) Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Schadendorf D et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immunity* 2010; 10:9-15.
- (15) Hales RK, Banchereau J, Ribas A, Tarhini AA, Weber JS, Fox BA et al. Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents. *Ann Oncol* 2010; 21(10):1944-1951.
- (16) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45:228-247.
- (17) Di Giacomo AM, Biagioli M, Maio M. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications. *Semin Oncol* 2010; 37(5):499-507.
- (18) Boasberg P, Hamid O, O'Day S. Ipilimumab: unleashing the power of the immune system through CTLA-4 blockade. *Semin Oncol* 2010; 37(5):440-449.
- (19) Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabro L, Carlucci D, Miracco C et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(8):1297-1306.
- (20) Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann R-D et al. Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut. *JDDG* 2008;(6):9-15.
- (21) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2011-B-006. 16-5-2011.
- (22) Garbe C, Perris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *E* 2010; 46:270-283.
- (23) Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(5):194-197.
- (24) Dietrich KA, Berking C, Konstantinow A, Belloni B, Krönig H, Keller U et al. Manual Maligne Melanome. 67, 85-87, 89-92, 100, 104, 111. 2011. Tumorzentrum München.
- (25) Bristol-Myers Squibb. Recherche AMIS Datenbank: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet "Melanom", "nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom" [Letzter Zugriff:10.01.2012].
- (26) cell pharm. Fachinformation Eldisine[®]. 7-2010
- (27) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Carmubris[®]. 4-2010.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (28) Lipomed. Fachinformation Dacarbazin Lipomed. 4-2010.
- (29) medac. Fachinformation Cecenu[®]. 9-2007.
- (30) SP Europe. Fachinformation Temodal[®] 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 6-2011.
- (31) Servier Austria. Muphoran-Trockensubstanz zur Infusionsbereitung mit Lösungsmittel. 1-2011.
- (32) Eggermont AM. The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined. Eur J Cancer 2001; 37(17):2147-2153.
- (33) Roche Pharma. Fachinformation Roferon[®]-A 18 Mio. I.E./0,6 ml Patrone mit Injektionslösung. 2-2010.
- (34) Nicolini A, Carpi A, Rossi G. Cytokines in breast cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2006; 17(5):325-337.
- (35) Jilaveanu LB, Aziz SA, Kluger HM. Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work? Clin Dermatol 2009; 27(6):614-625.
- (36) Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. Nat Med 1998; 4(3):321-327.
- (37) Bakker AB, Schreurs MW, Tafazzul G, de Boer AJ, Kawakami Y, Adema GJ et al. Identification of a novel peptide derived from the melanocyte-specific gp100 antigen as the dominant epitope recognized by an HLA-A2.1-restricted anti-melanoma CTL line. Int J Cancer 1995; 62(1):97-102.
- (38) Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. N Engl J Med 2011; 364(22):2119-2127.
- (39) Bristol-Myers Squibb, EMA. SmPC YERVOY (Ipilimumab). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf. [Letzter Zugriff: 26.01.2012] 25-7-2011.
- (40) Bristol-Myers Squibb (USA). Product Information YERVOY (Ipilimumab). 3-2011.
- (41) Bristol-Myers Squibb (Australien). Product Information YERVOY (Ipilimumab). [Letzter Zugriff: 03.01.2012]. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2011-PI-02907-3>. 6-2011.
- (42) Bristol-Myers Squibb (Schweiz). Fachinformation YERVOY (Ipilimumab) Schweiz [Letzter Zugriff: 29.12.2011]. <http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>. 9-2011.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (43) Administración Nacional de Medicamentos. Proyecto de Prosepecto YERVOY (IPILIMUMAB) [Letzter Zugriff: 29.12.2011].
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7312-11.pdf. 19-44. 26-10-2011.
- (44) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI - Off-Label-Use. [Letzter Zugriff: 29.12.2011].
http://www.g-ba.de/downloads/40-268-901/2009-06-18-AMR6-Interleukin_TrG.pdf . 18-6-2009.
- (45) BfArM Expertengruppe Off-Label Fachbereich Onkologie. Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie nach §35 Abs. 3 SGB V zur systemischen Anwendung von Interleukin-2 beim metastasierten malignen Melanom. [Letzter Zugriff: 20.01.2012]
http://www.bfarm.de/cae/servlet/contentblob/1011610/publicationFile/65585/IL-2_beim_metastasierten_malignen_Melanom.pdf 13-5-2008.
- (46) Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC et al. Autoimmunity corellates with tumor regression in patients with metastatic melanoma with anti-cytotoxic lymphocyte antigen 4. Journal of Clinical Oncology 2005; 23(25):6043-6053.
- (47) Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. Clin Cancer Res 2007; 13(22 Pt 1):6681-6688.