

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.04.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Verzeichnis eigener Tabellen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	22
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	22
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	24
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	25

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	22
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	23

### **Verzeichnis eigener Tabellen**

Tabelle 2-A: Zugelassene und empfohlene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet ..... 17  
Tabelle 2-B: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe ..... 19

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnisse zum Langzeitverlauf unter Ipilimumab für 1.861 Melanom-Patienten .....	9
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Therapieziels der Immunonkologie .....	10
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper) .....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
4EBP	Eukaryotischer Elongationsfaktor-4E-Bindungsprotein
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-MS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BRAF	RAF Isoform B
CD	Cluster of Differentiation
CRAF	Cellular RAF
CSF	Koloniestimulierender Faktor
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTIC	Dacarbazin
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EU	Europäische Union
FKBP	FK506 (Tacrolimus) Binding Protein
FLT	Fms-like Tyrosine Kinase
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IgG4	Immunoglobulin G4
IL-2	Interleukin 2
irRC	Immune Related Response Criteria
KIT	Stammzellfaktor
mg	Milligramm
MHC	Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter
mRCC	metastasiertes Nierenzellkarzinom
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
mTORC	Mammalian Target of Rapamycin Complex
nM	Nanomolar

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Cancer)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged during Transfection
RNA	Ribonukleinsäure
RTK	Rezeptortyrosinkinase
S6K1	S6-ribosomale Proteinkinase
SGB	Sozialgesetzbuch
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UICC	Union for International Cancer Control
V600E	Mutation des BRAF-Gens (Valin am Codon 600 ersetzt durch Glutamat)
VEGFR-2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor - 2
VEGFR-3	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor - 3

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Nivolumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>OPDIVO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC17</b>

*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
11024601	EU/1/15/1014/001	10 mg / ml	4 ml
11024618	EU/1/15/1014/002	10 mg / ml	10 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.*

Trotz erheblicher Fortschritte in der Krebstherapie ist die Prognose fortgeschrittener (i. S. v. nicht resezierbarer oder metastasierter) Tumorerkrankungen in der Regel infaust. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate beim Nierenzellkarzinom im Stadium IV nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) 14,3 % (TRM 2016b). Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im UICC-Stadium IV beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate sogar lediglich 3,9 % (TRM 2016a).

Klassische Therapieoptionen für fortgeschrittene Tumorerkrankungen sind Chirurgie, Bestrahlung, Chemo- und zielgerichtete Therapien (DeVita und Rosenberg 2012). Immunonkologische Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren stellen einen neuen Therapieansatz dar und haben sich mittlerweile als zusätzliche Säule in der medikamentösen Behandlung von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen etabliert. Für die Therapie des malignen Melanoms, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und Nierenzellkarzinoms sind Checkpoint-Inhibitoren zugelassen und werden von Leitlinien empfohlen (DGHO 2016; Dummer et al. 2015; EAU 2016; Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Für weitere Tumorentitäten liegen vielversprechende Daten aus klinischen Studien vor (Ansell et al. 2015; Hamanishi et al. 2015).

Physiologischerweise erkennt das Immunsystem Krankheitserreger und Tumorzellen als fremd und eliminiert diese. Allerdings können Krankheitserreger und Tumorzellen auf verschiedenen Wegen einer Kontrolle des Immunsystems entgehen („Immun-Escape“) und damit ihrer Erkennung und Zerstörung entkommen. Das Ziel von immunonkologischen Wirkstoffen ist es, dem Immun-Escape entgegen zu wirken und die Funktion des Immunsystems zu stärken. Damit macht sich die Immunonkologie – im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien – die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze.

Eine besondere Rolle spielt hier die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints, die eine immunsuppressive Wirkung haben und damit eine Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen verhindern (Pardoll und Drake 2012). Tumorzellen aktivieren die Immun-Checkpoints zusätzlich und verstärken so die Hemmung der Immunantwort (George et al. 2011). Immunonkologische Wirkstoffe greifen nun in diese

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Signalwege ein, indem sie die Immun-Checkpoints inhibieren. Sie können so die „Immunbremse“ lösen und auf diesem Weg das Immunsystem im Kampf gegen den Tumor aktivieren (Pardoll und Drake 2012; Topalian et al. 2012). Daher werden sie auch als Checkpoint-Inhibitoren bezeichnet.

Immunonkologische Wirkstoffe wie das bereits seit 2011 zugelassene Ipilimumab (CTLA-4-Checkpoint-Inhibitor) oder das seit 2015 zugelassene Nivolumab (PD-1-Checkpoint-Inhibitor) greifen über eine kompetitive Blockade an den Rezeptoren Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) bzw. Programmed Death 1 (PD-1) an. Durch die Blockade der entsprechenden Signalwege wird die Hemmung der Immunantwort verhindert (George et al. 2011).

Dieser immunonkologische Ansatz auf Basis von Checkpoint-Inhibitoren ist von anderen Immuntherapien zu unterscheiden. Immunonkologische Wirkstoffe modulieren aktiv und antigenunabhängig die Immunantwort (Sharma und Allison 2015). Demgegenüber stehen immuntherapeutische Ansätze mit (a) Vakzinen, die aktiv und antigenabhängig das Immunsystem beeinflussen, (b) Zytokinen, die eine Immunantwort verstärken können, sowie (c) passive immuntherapeutische Ansätze mit monoklonalen Antikörpern und (d) durch adoptiven Zelltransfer (ACS 2015).

Beim malignen Melanom zeichnet sich in der Langzeitbeobachtung der Studienergebnisse mit Ipilimumab das sogenannte „Tail-of-Curve“-Phänomen ab, das durch eine Plateaubildung charakterisiert ist und auf ein Langzeitüberleben für einen gewissen Anteil der Patienten hindeutet (Schadendorf et al. 2015):

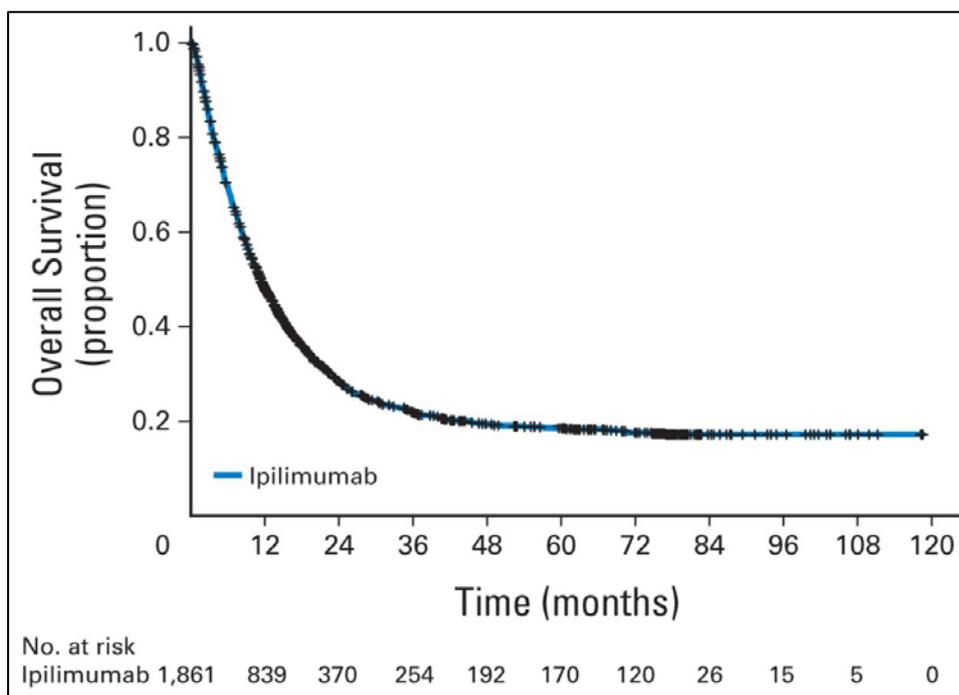


Abbildung 1: Ergebnisse zum Langzeitverlauf unter Ipilimumab für 1.861 Melanom-Patienten  
Quelle: Schadendorf et al. 2015.

Das Therapieziel der neuen immunonkologischen Behandlungsmethoden ist, indikationsübergreifend genau diese Plateaubildung zu verbessern, die für die Chance auf Langzeitüberleben steht. Für Nivolumab wird diese Plateaubildung ebenfalls angenommen. Erste längerfristige Überlebenszeitanalysen zeigen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und somit einen Anhalt für Langzeitüberleben durch Nivolumab (Gettinger et al. 2015; Inman 2015).

Abbildung 2 zeigt die hypothetische Darstellung dieses Ansatzes. Es ist zu beachten, dass die Darstellung keine klinischen Studienergebnisse simuliert, sondern rein schematisch ist.

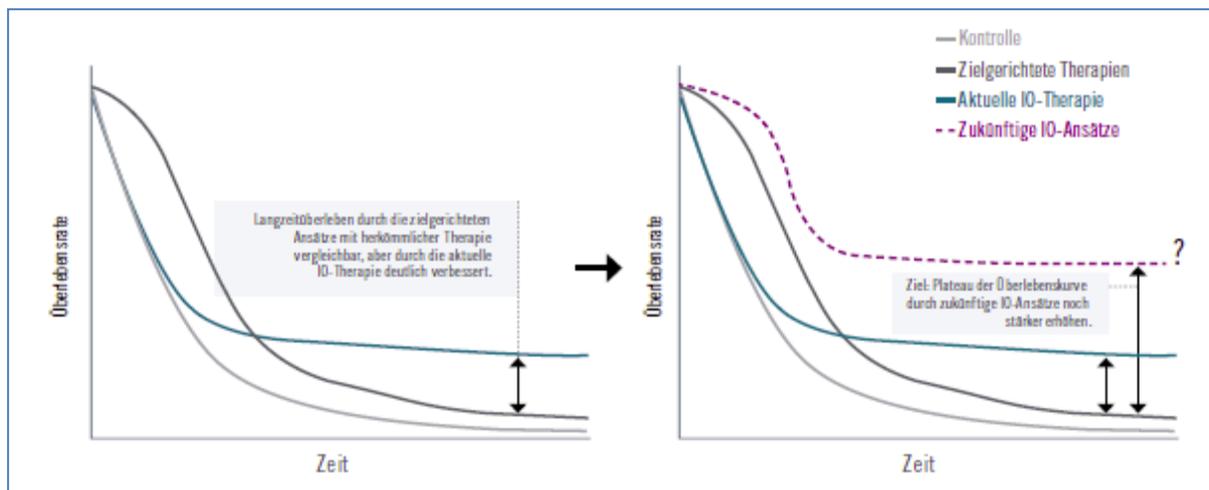


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Therapieziels der Immunonkologie

Quelle: Modifiziert nach Ribas et al. 2012 und Drake 2012.

Aufgrund der bereits erzielten Erfolge und weiterer Fortschritte in der Immunonkologie wird die Rolle der Checkpoint-Inhibitoren als neue Säule in der Krebstherapie bei verschiedenen Tumorerkrankungen bereits deutlich und findet Anerkennung in der Fachwelt (Pardoll und Drake 2012). Das Wissenschaftsmagazin Science hat die Immuntherapie in der Onkologie am Beispiel der Erfolge der Checkpoint-Inhibitoren sowie des sogenannten T-Zell-Engineerings sogar zum wissenschaftlichen Durchbruch des Jahres 2013 erklärt (Couzin-Frankel 2013). Vom European Journal of Cancer wurden die PD-1/PD-L1-Antikörper als Medikament des Jahres gekürt (Robert et al. 2013).

### Bedeutung des Immunsystems für die Tumorabwehr

Das Immunsystem ist eines der komplexesten Systeme des menschlichen Körpers und in erster Linie dafür zuständig, Bakterien, Parasiten, Viren und andere Krankheitserreger, die in den Körper eindringen, zu erkennen und zu eliminieren. Dieselbe Aufgabe übernimmt es auch bei entarteten Zellen. Das Immunsystem umfasst ein interagierendes Netzwerk von unterschiedlichen Zellen, Geweben und Organen, die koordiniert zusammenarbeiten (Finn 2008).

Tumorzellen können eine Immunreaktion auslösen, weil sie oft Oberflächenmoleküle (Antigene) tragen, die sich nicht auf den unveränderten körpereigenen Zellen finden. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als körperfremd und greift sie an (Rosenberg 2012).

Eine zentrale Rolle in der Erkennung und Beseitigung entarteter Zellen spielen T-Lymphozyten, auch T-Zellen genannt, und B-Lymphozyten, auch B-Zellen genannt:

- B-Zellen sind für die Produktion der Antikörper zuständig.
- T-Killerzellen (CD8-positiv), auch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) genannt, erkennen und zerstören Tumorzellen oder infizierte Zellen (De Visser et al. 2006).
- T-Helferzellen (CD4-positiv) haben wichtige Hilfsfunktionen bei der Regulierung von Immunprozessen und unterstützen durch Stimulierung von Aktivierung, Differenzierung und Proliferation von B-Zellen bei der Antikörper-Produktion (Zhu und Paul 2008).
- T-Gedächtniszellen, auch Memory-T-Zellen genannt, bilden einen Teil des immunologischen Gedächtnisses. Nach einer erfolgten Immunreaktion überlebt ein kleiner Anteil der T-Zellen, die an der Reaktion beteiligt waren, um bei einem späteren nochmaligen Kontakt des Organismus mit dem Antigen eine schnelle Immunantwort auslösen zu können.
- Regulatorische T-Zellen (CD4-positiv), auch T-Suppressorzellen genannt, regulieren die Aktivität des Immunsystems, damit es nicht zu einer überschießenden Reaktion kommt, in der das Immunsystem körpereigene Zellen angreift.

T-Zellen spielen also eine Hauptrolle bei der zellulären Immunantwort. Sie erkennen Tumorzellen anhand spezifischer, körperfremder Oberflächenmoleküle, sogenannter Tumorantigene. Eine Tumorantigenerkennung führt zu einer Aktivierung und Vermehrung (Proliferation) einer auf dieses Antigen spezialisierten T-Zell-Population. Diese T-Zellen zirkulieren dann im Blut, erkennen die Tumorzellen am spezifischen Antigen, können den Tumor infiltrieren und sind so in der Lage, Tumorzellen zu zerstören (Gajewski et al. 2013).

Dabei unterliegen die aktivierten T-Zellen einer strengen körpereigenen Regulation, da eine unkontrollierte Aktivität und Vermehrung dazu führen könnte, dass sich das Immunsystem gegen gesunde Zellen des eigenen Körpers richtet (Gabriel und Lattime 2007). Die Regulation aktivierter T-Zellen erfolgt maßgeblich durch Checkpoint-Moleküle (Driessens et al. 2009).

Trotz der effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen (Dunn et al. 2004; Guevara-Patino et al. 2003): Teilweise reduzieren die Krebszellen die Antigenpräsentation oder hemmen die Antwort der T-Killerzellen über inhibitorische Zytokine und verschiedene Checkpoint-Moleküle wie PD-1 an den T-Zellen (Frumento et al. 2006). In der Folge erhalten die T-Zellen vom Tumor das Signal zur eigenen Inaktivierung statt zur Zerstörung der Krebszellen. Infolgedessen können die T-Zellen keine effektive Anti-Tumoraktivität mehr entwickeln und die Tumorzellen entkommen ihrer Erkennung und Elimination.

Die Immunonkologie setzt zur Überwindung dieser Escape-Mechanismen unter anderem auf eine Stärkung der T-Zell-basierten Immunantwort. Das Ziel: Tumore können der Immunantwort nicht mehr ausweichen, die Antitumoraktivität des Immunsystems wird wieder hergestellt.

Insbesondere bei genetisch instabilen Tumoren – also Tumoren, die eine besonders hohe genetische Vielfalt in den Metastasen gegenüber dem Primarius und zwischen Metastasen aufweisen, wie dem Nierenzellkarzinom oder dem NSCLC (Burrell et al. 2013; Sharma und Allison 2015) – ist dieser Ansatz vielversprechend, denn die Heterogenität innerhalb eines Tumors kann sowohl das Ansprechen auf zielgerichtete Therapien erschweren als auch Resistenzentwicklungen begünstigen, die eine Progression des Tumors erlauben und sowohl bei Chemotherapien als auch bei zielgerichteten Therapien beobachtet werden. Bei diesen genetisch sehr heterogenen Tumoren könnte daher gerade die verstärkte Tumorantigenität die Erkennung durch das Immunsystem bzw. die immunonkologische Therapie erleichtern (Alexandrov et al. 2013; Rizvi et al. 2015).

### **Wirkmechanismus von Nivolumab**

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist (B-MS 2016).

Der PD-1-Rezeptor zählt wie CTLA-4 mit seinen Liganden zu den Checkpoint-Inhibitoren des Immunsystems, die eine Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen verhindern (Korman et al. 2006; Topalian et al. 2012). Der CTLA-4-Mechanismus wird in einer frühen Phase der zellulären Immunantwort – dem „Priming“ – wirksam. Der PD-1-Mechanismus hingegen entfaltet seine Wirkung in einer späteren Phase der Immunantwort direkt am Tumor (Topalian et al. 2012).

Nivolumab wirkt dabei der regulierenden Hemmung durch PD-L1 über den PD-1-Rezeptor entgegen und unterstützt so die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen (McDermott und Atkins 2013). Dieser Wirkmechanismus ist in Abbildung 3 illustriert.

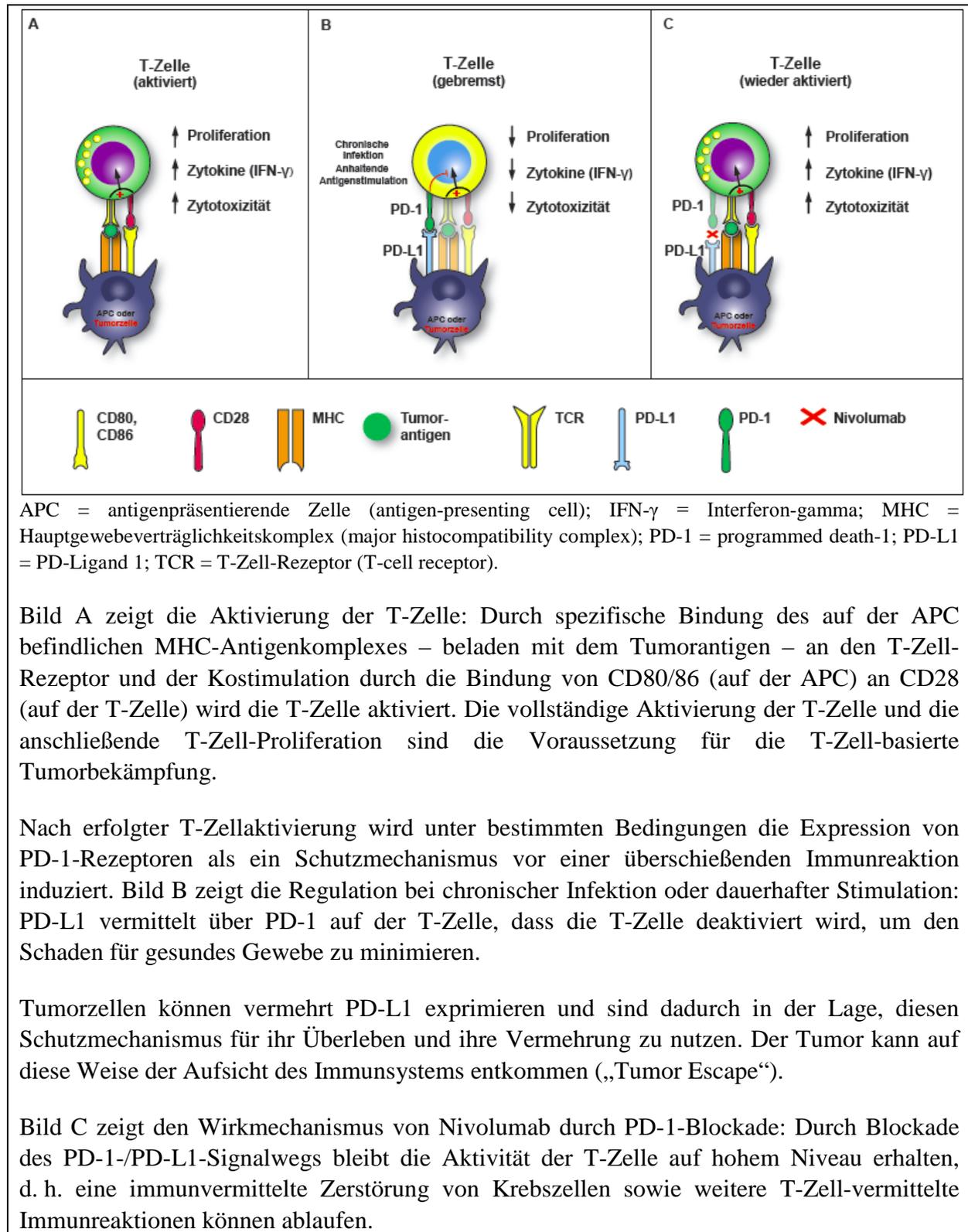


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

Quelle: Modifiziert nach McDermott und Atkins 2013.

**Klinische Relevanz des Immunbiomarkers PD-L1**

Der Wirkmechanismus von Nivolumab legt einen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Therapie und dem Nachweis einer PD-L1 Expression auf Tumorzellen nahe. Die bisherigen klinischen Studien zu Nivolumab zeigen jedoch kein einheitliches Bild. Auch Patienten ohne eine messbare Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen können von der immunonkologischen Behandlung mit Nivolumab profitieren und einen guten Therapieeffekt zeigen.

Grundsätzlich muss der Immunbiomarker PD-L1 von herkömmlichen, binären Biomarkern wie den bekannten Treibermutationen und Translokationen BRAF, ALK oder EGFR – die entweder vorhanden oder nicht vorhanden sind – abgegrenzt werden (Abi-Jaoudeh et al. 2013; Merid et al. 2014; Van Allen et al. 2013). PD-L1 stellt vielmehr einen dynamischen und induzierbaren Immunbiomarker dar, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Innerhalb eines Tumors können Areale mit unterschiedlich starker PD-L1-Expression auftreten (Anitei et al. 2014; Kerr et al. 2015; Momtaz et al. 2014). Somit stellt der Ausschnitt einer einzelnen Gewebeprobe des Tumors nur eine Momentaufnahme dar.

Als Teil des Immunsystems unterliegt die PD-L1-Expression weiterhin komplexen Regelmechanismen. Weitere biologische Faktoren in der Tumormikroumgebung, z. B. das Vorhandensein von PD-L1 und PD-L2 auf infiltrierenden Immunzellen, können eine Erklärung für die Wirkung von Nivolumab bei Patienten ohne messbaren PD-L1-Expressionslevel auf den Tumorzellen sein (Kluger et al. 2015; Zou und Chen 2008).

Derzeit ist die immunhistochemische Färbung die gebräuchlichste Methode, um die Expression von PD-L1 zu bestimmen (Kerr et al. 2015). In den Studien des pharmazeutischen Unternehmers Bristol-Myers Squibb wird zum immunhistochemischen Nachweis der PD-L1-Expression auf Tumorzellen der diagnostische Antikörperklon 28-8 verwendet (Dako 2015; Phillips et al. 2015).

Im Rahmen der klinischen Studien wird untersucht, ob PD-L1 als prädiktiver Immunbiomarker zusätzliche Informationen über den Erfolg der immunonkologischen Tumorthherapie mit Nivolumab liefern kann. Dieses Ergebnis sollte für jede Indikation und Therapielinie separat bewertet werden.

In den Phase III-Studien mit Nivolumab beim fortgeschrittenen malignen Melanom, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie und fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom konnte keine Korrelation zwischen der Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen und dem Ansprechen der Therapie gezeigt werden (Brahmer et al. 2015; Motzer et al. 2015; Robert et al. 2015).

Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie zeigte sich eine höheres Gesamtüberleben unter Nivolumab-Therapie bei Patienten mit einem hohen Anteil an PD-L1-bildenden Tumorzellen (Borghaei et al. 2015).

Aufgrund der derzeit vorliegenden Daten zu Nivolumab geht B-MS davon aus, dass PD-L1 als Immunbiomarker nicht als Kriterium für eine Therapieentscheidung mit Nivolumab herangezogen werden kann. Informationen zum PD-L1-Status können in bestimmten Tumorentitäten und -histologien nur zusätzliche, behandlungsrelevante Informationen liefern. Eine Therapieentscheidung sollte in der klinischen Gesamtschau patientenindividuell getroffen werden.

### **Besonderheiten von Checkpoint-Inhibitoren: Effektivität und Verträglichkeit**

Die Effektivität systemischer Tumortherapien wird vor allem an Ansprechrate, medianem Überleben und Gesamtüberleben gemessen. Zur Beurteilung des Ansprechens werden die sogenannten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien herangezogen (Eisenhauer et al. 2008). Aufgrund des Wirkmechanismus können sich jedoch Muster und Kinetik des klinischen Ansprechens einer immunonkologischen Substanz wie Ipilimumab oder Nivolumab grundlegend von den Behandlungsansätzen mit anderen Therapien unterscheiden.

Das erfolgreiche Ansprechen auf eine Chemotherapie oder eine zielgerichtete Therapie wird charakterisiert durch die messbare Reduzierung von Tumormasse innerhalb weniger Therapiezyklen bzw. nach wenigen Verabreichungen des Medikaments. Diesem Sachverhalt tragen die etablierten Ansprechkriterien RECIST Rechnung. Das Nichtansprechen, also das Fortschreiten der Tumorerkrankung, wird im RECIST-System anhand der Größenzunahme des Primärtumors oder der Bildung von Metastasen gemessen. Ist dies der Fall, wird üblicherweise die mit RECIST monitorierte Behandlung beendet (Wolchok et al. 2009).

Bei der Immunonkologie zeigt sich oft ein Ansprechen, das den konventionellen Kriterien nach RECIST entspricht. In einigen Fällen werden jedoch besondere Ansprechmuster beobachtet. Dem klinischen Ansprechen auf einen Checkpoint-Inhibitor kann zunächst ein scheinbares oder tatsächliches Fortschreiten der Erkrankung wie z. B. das Wachstum von Tumorfokales oder sogar Auftreten neuer Läsionen vorausgehen (Wolchok et al. 2009). Als Erklärung für diese besonderen Ansprechmuster wird neben der größeren Latenz des Ansprechens auch der folgende Mechanismus herangezogen: Die scheinbare Zunahme der Tumormasse unter einer Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor kann, so haben Erkenntnisse mit Ipilimumab (Wolchok et al. 2009) und Nivolumab (Topalian et al. 2012) gezeigt, teilweise darauf zurückgeführt werden, dass die gegen den Tumor gerichteten, aktivierten T-Lymphozyten den Tumor infiltrieren und dort eine Entzündungsreaktion mit Größenzunahme hervorrufen, ehe es zu einem klinisch fassbaren Ansprechen mit Tumorreduktion oder Stabilisierung der Erkrankung kommen kann. Sind ursprünglich nicht messbare Läsionen von dieser Entzündungsreaktion mit Größenzunahme betroffen, kann sogar ein vermeintliches Auftreten neuer Läsionen mit diesem Ansprechmuster erklärt werden (Wolchok et al. 2009). Dieser scheinbare Progress ist jedoch nicht mit einem klinischen Therapieversagen gleichzusetzen. Dennoch würden diese besonderen Ansprechmuster unter Anwendung der RECIST-Kriterien als Progression gewertet, ohne dass es sich um eine echte Progression handelt. Diese Erkenntnisse haben die Entwicklung spezifischer immunvermittelter Ansprechkriterien, den sogenannten immune related response criteria (irRC), maßgeblich geprägt (Wolchok et al. 2009).

Auch die Chance auf eine Verbesserung des Langzeitüberlebens, die sich im Plateau der Überlebenskurven in den Kaplan-Meier-Kurven darstellt, erfordert eine neue Interpretation der bestehenden Effektivitätsmaße. Bisher lag der Fokus bei der Interpretation der Effektivität onkologischer Therapien auf dem medianen Überleben und dem klassischen Hazard Ratio, welches einen proportionalen Verlauf der Vergleichskurven voraussetzt (Perperoglou et al. 2007). Um das teilweise verzögerte Ansprechen und vor allem ein verbessertes Gesamtüberleben für einen Teil der Patienten, welches sich durch immunonkologische Therapien erreichen lässt, präziser abzubilden, sollten nach Ansicht von Bristol-Myers Squibb (B-MS) diese Effektivitätsmaße für die Bewertung der Immunonkologie in Zukunft durch andere Maße ergänzt werden (Chen 2013; Johnson et al. 2015): n-Überlebensraten (1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahresüberlebensraten etc.) und Hazard Ratios auf Basis stückweise proportionaler Hazards oder Landmarkanalysen (van Houwelingen und Putter 2008) können – trotz der teilweise mit ihnen einhergehenden höheren Unsicherheit – wichtige Aussagen zur Effektivität von Immunonkologika treffen.

Auch das Nebenwirkungsprofil von Checkpoint-Inhibitoren unterscheidet sich aufgrund des Wirkmechanismus von dem einer konventionellen Chemotherapie oder von zielgerichteten Wirkstoffen. Während bei Chemotherapien wie DTIC oder Docetaxel hämatologische Toxizitäten, Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund stehen (Hospira 2015; Lipomed 2010, 2014), bestimmt bei zielgerichteten Therapien neben anderen wirkstoffvermittelten Effekten die jeweils geblockte Zielstruktur maßgeblich das Nebenwirkungsprofil. So stehen beispielsweise bei Tyrosinkinase-Inhibitoren im Indikationsgebiet des Nierenzellkarzinoms und NSCLC kutane, kardiovaskuläre, hepatische und gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Fatigue und Blutungen im Vordergrund (Boehringer Ingelheim 2015, Pfizer Pharma GmbH 2015a, 2015b; Roche Pharma AG 2016). Checkpoint-Inhibitoren hingegen zeigen spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen, die sich durch eine erhöhte bzw. übermäßig starke Immunaktivität erklären lassen. Dabei rufen Autoimmunprozesse entzündliche Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades in verschiedenen Organen hervor, die vornehmlich das Intestinum, die Haut, die Leber, die Lunge, aber auch endokrine Drüsen oder das Nervensystem betreffen können.

Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab wurde im Rahmen umfangreicher klinischer Studien bei verschiedenen Tumoren untersucht und gleicht sich bei den verschiedenen untersuchten Tumorentitäten, jedoch sind gewisse entitätsspezifische Ausprägungen zu beachten. Die detaillierte, vergleichende Darstellung der Nebenwirkungen von Nivolumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Modul 4.3.

Beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen unter Nivolumab sieht die Fachinformation gezielte und effektive Behandlungsmaßnahmen vor (B-MS 2016). Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen beinhaltet häufig die Gabe von Kortikosteroiden und eine vorübergehende oder anhaltende Unterbrechung der Therapie mit Nivolumab. Die einzelnen Maßnahmen zur sicheren Anwendung von Nivolumab werden in Modul 3.4 beschrieben.

## 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.

**Zugelassene Wirkstoffe**

Die im Anwendungsgebiet „Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie“ zugelassenen Wirkstoffe sowie deren Bezeichnung und auszugsweise deren Anwendungsgebiete werden in Tabelle 2-A dargestellt. Die Wirkstoffe sind nach Klassen laut aktuellem deutschen ATC-Code geordnet, wobei auch die einzelnen Ebenen angegeben sind (DIMDI 2016). Alle für das Anwendungsgebiet relevanten Wirkstoffe sind der anatomischen Hauptgruppe (1. Ebene) „L Antineoplastische und immunmodulierende Mittel“ zugeordnet. Die Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Tabelle 2-A: Zugelassene und empfohlene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
<i>Antineoplastische Mittel (L01), andere antineoplastische Mittel (L01X), Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE)</i>			
L01XE04	Sunitinib	SUTENT <sup>®</sup>	SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt. (Pfizer Pharma GmbH 2015b)
L01XE05	Sorafenib	Nexavar <sup>®</sup>	Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. (Bayer Vital GmbH 2014)
L01XE10	Everolimus	Afinitor <sup>®</sup>	Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt. (Novartis Pharma 2015a)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
L01XE11	Pazopanib	Votrient®	Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten. (Novartis Pharma 2015b)
L01XE17	Axitinib	Inlyta®	Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. (Pfizer Pharma GmbH 2015a)
<i>Immunstimulanzien (L03), Immunstimulanzien (L03A), Interferone (L03AB)</i>			
L03AB04	Interferon alpha-2a	Roferon®	Roferon–A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: ... - Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom. (Roche Pharma AG 2015)
<i>Immunstimulanzien (L03), Immunstimulanzien (L03A), Interleukine (L03AC)</i>			
L03AC01	Interleukin-2 / Aldesleukin	PROLEUKIN® S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. (Novartis Pharma 2014)

**Wirkmechanismen**

Die anti-tumorale Wirkung des Immunonkologikums Nivolumab erfolgt durch Blockade des PD-1-/PD-L1-Signalwegs wie in Abschnitt 2.1.2 geschildert. Der Wirkmechanismus von Nivolumab unterscheidet sich damit grundlegend vom Wirkmechanismus aller anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe, die im Folgenden substanzspezifisch erläutert werden.

**Proteinkinase-Inhibitoren**

Proteinkinasen sind Enzyme, die sich in der äußeren Zellmembran befinden und als Rezeptoren in verschiedenen Signalübertragungswegen fungieren. Wenn ein passender Ligand an den extrazellulären Rezeptor bindet, erfolgt intrazellulär die Phosphorylierung der Proteinkinase oder eines gebundenen Proteins, wodurch es aktiviert wird. Im Fall von Tyrosinkinase, welche die Aminosäure Tyrosin phosphorylieren, sind die Liganden oft Wachstumsfaktoren, wie z. B. VEGF oder PDGF. Durch Aktivierung der Signalkaskade werden letztlich Gene exprimiert, die vermehrtes Zellwachstum zur Folge haben. In Krebs-

zellen kommt es zur Überaktivierung der Proteinkinasen, wodurch unkontrolliertes Wachstum induziert wird. Durch den Einsatz von Proteinkinase-Inhibitoren wird die Aktivität der Proteinkinasen blockiert und damit das Krebswachstum gehemmt. (Dietel und Fauci 2012a)

### **Interferone und Interleukine**

Interferone und Interleukine zählen zu den Zytokinen, welche das Wachstum und die Differenzierung von Zellen regulieren. Insbesondere sind Interferone Glykoproteine, die eine antivirale und antitumorale Wirkung haben, weil sie die Expression von Proteinen einleiten, welche zur Bekämpfung von Viren oder Tumorzellen dienen. Interleukine sind Peptidhormone, die bei der Kommunikation von Immunabwehrzellen untereinander eine Rolle spielen und damit ebenfalls die Bekämpfung von Krankheitserregern oder Tumorzellen vermitteln. Damit haben Zytokine eine immunstimulierende Wirkung und werden zur aktiven unspezifischen Immuntherapie bei Tumorerkrankungen eingesetzt (Dietel und Fauci 2012a, 2012b).

In der folgenden Tabelle 2-B werden die genauen Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen dargestellt.

Tabelle 2-B: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe

<i>Antineoplastische Mittel (L01), andere antineoplastische Mittel (L01X), Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE)</i>	
<b>Wirkstoff</b>	<b>Wirkmechanismus</b>
Sunitinib	Sunitinib hemmt verschiedene Rezeptortyrosinkinasen (RTKs), die mit dem Tumorwachstum, der Angiogenese und der Entwicklung von Metastasen bei Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden. Sunitinib ist ein Hemmer des PDGF (platelet-derived growth factor)-Rezeptors $\alpha$ und $\beta$ , des VEGF (vascular endothelial growth factor)-Rezeptors 1 – 3, des KIT (Stammzellfaktor)-Rezeptors, des FLT (Fms-like tyrosine kinase)3-Rezeptors, des CSF (koloniestimulierenden Faktors)1-Rezeptors und des RET (rearranged during transfection)-Rezeptors. Der primäre Metabolit entwickelte in biochemischen und zellulären Untersuchungssystemen eine mit Sunitinib vergleichbare Wirkstärke (Pfizer Pharma GmbH 2015b).
Sorafenib	Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der <i>in vitro</i> die Proliferation von Tumorzellen vermindert. In athymischen Mäusen hemmt Sorafenib das Tumorwachstum eines breiten Spektrums von humanen Tumor-Xenotransplantaten, begleitet von einer Reduktion der Tumor-Angiogenese. Sorafenib hemmt die Aktivität von vorhandenen Targets in der Tumorzelle (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT und FLT-3) und in der Tumor-Gefäßversorgung (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR- $\beta$ ). RAF-Kinasen sind Serin/Threonin-Kinasen, während c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR- $\beta$ Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind (Bayer Vital GmbH 2014).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<i>Antineoplastische Mittel (L01), andere antineoplastische Mittel (L01X), Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE)</i>	
<b>Wirkstoff</b>	<b>Wirkmechanismus</b>
Everolimus	Everolimus ist ein selektiver mTOR-(mammalian Target of Rapamycin) Inhibitor. mTOR besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-Threoninkinase, deren Aktivität bekannterweise bei etlichen humanen Tumoren hochreguliert ist. Everolimus bindet an das intrazelluläre Protein FKBP-12. Dabei wird ein Komplex gebildet, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Inhibierung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind, durch Reduktion der Aktivität der S6-ribosomalen Proteinkinase (S6K1) und des eukaryotischen Elongationsfaktor-4E-Bindungsproteins (4EBP-1). Man nimmt an, dass S6K1 die Aktivierungsfunktion der Domäne 1 des Östrogenrezeptors phosphoryliert, der für die ligandenunabhängige Rezeptoraktivierung verantwortlich ist. Everolimus reduziert den Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), der die Prozesse der Tumorangiogenese fördert. Everolimus ist ein starker Wachstums- und Proliferationsinhibitor von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen. Es wurde gezeigt, dass es <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> die Glykolyse in soliden Tumoren vermindert (Novartis Pharma 2015a).
Pazopanib	Pazopanib ist ein oral zu verabreichender, potenter Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der „Vascular Endothelial Growth Factor“-Rezeptoren (VEGFR)-1, -2 und -3, der „Platelet-Derived Growth Factor“-Rezeptoren (PDGFR)- $\alpha$ und - $\beta$ und des „Stem Cell Factor“-Rezeptors (c-KIT) mit IC <sub>50</sub> -Werten von 10, 30, 47, 71, 84 bzw. 74 nM. In präklinischen Untersuchungen hemmte Pazopanib dosisabhängig die ligandeninduzierte Autophosphorylierung der VEGFR-2-, c-Kit und PDGFR- $\beta$ -Rezeptoren in Zellkulturen. <i>In vivo</i> hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-Autophosphorylierung in Mäuselungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen (Novartis Pharma 2015b).
Axitinib	Axitinib ist ein potenter und selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (VEGFR)-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Diese Rezeptoren sind an der pathologischen Angiogenese, dem Tumorwachstum und dem metastatischen Fortschreiten der Krebserkrankung beteiligt. Für Axitinib wurde gezeigt, dass es ein potenter Inhibitor der VEGF-vermittelten endothelialen Zellproliferation und des Zellüberlebens ist. Axitinib hemmte die Phosphorylierung von VEGFR-2 in Xenograft-Tumor-Blutgefäßen, die das Ziel <i>in vivo</i> exprimierten, und führte in vielen experimentellen Krebsmodellen zu einer Verzögerung des Tumorwachstums, zu Tumorregression und zur Hemmung von Metastasen (Pfizer Pharma GmbH 2015a).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<i>Immunstimulanzien (L03), Immunstimulanzien (L03A), Interferone (L03AB)</i>	
<b>Wirkstoff</b>	<b>Wirkmechanismus</b>
Interferon alpha-2a	<p>Nachgewiesenermaßen besitzt Interferon alfa-2a viele der Eigenschaften der sogenannten natürlichen Human-alfa-Interferone. Die antivirale Wirkung von Interferon alfa-2a kommt dadurch zustande, dass das Präparat in den Zellen eine Resistenz gegen virale Infektionen induziert und den Effektivteil des Immunsystems so moduliert, dass er Viren neutralisiert oder virusinfizierte Zellen eliminiert. Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a ist noch nicht vollständig bekannt. Es wird jedoch von einigen Veränderungen in menschlichen Tumorzellen unter der Therapie mit Interferon alfa-2a berichtet. So zeigen HT-29-Zellen eine signifikante Reduktion der DNA-, RNA- und der Proteinsynthese. Es konnte gezeigt werden, dass Interferon alfa-2a <i>in vitro</i> eine antiproliferative Wirkung gegen eine Vielzahl menschlicher Tumoren ausübt und das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte menschlicher Tumoren hemmt. Eine begrenzte Zahl menschlicher Tumorzelllinien, die <i>in vivo</i> in Nacktmäusen gewachsen sind, sind auf die Interferon-alfa-2a-Ansprechbarkeit getestet worden. <i>In vivo</i> ist der wachstumshemmende Effekt von Interferon alfa-2a auf einige Tumore, einschließlich Mammakarzinom, Adenokarzinom des Dickdarms, Kolonkarzinom und Prostatakarzinom, untersucht worden. Das Ausmaß der antiproliferativen Aktivität ist unterschiedlich stark ausgeprägt.</p> <p>Im Gegensatz zu anderen menschlichen Proteinen werden viele Wirkungen von Interferon alfa-2a teilweise oder vollständig aufgehoben, wenn es an anderen Tierspezies erprobt wird. Allerdings zeigte Interferon alfa-2a bei Rhesusaffen eine ausgeprägte Aktivität gegen das Vaccinia-Virus (Roche Pharma AG 2015).</p>
<i>Immunstimulanzien (L03), Immunstimulanzien (L03A), Interleukine (L03AC)</i>	
<b>Wirkstoff</b>	<b>Wirkmechanismus</b>
Interleukin-2 / Aldesleukin	<p>Proleukin S wirkt immunregulatorisch. Die biologischen Aktivitäten von Aldesleukin und nativem humanen IL-2, einem natürlich vorkommenden Lymphokin, sind vergleichbar. Die <i>In-vivo</i>-Gabe von Proleukin S verursacht bei Tieren und Menschen dosisabhängig vielfältige immunologische Effekte. Es ist erwiesen, dass Aldesleukin in Maustumormodellen sowohl Wachstum als auch Ausbreitung von Tumoren inhibieren kann. Es ist noch nicht genau geklärt, über welchen Mechanismus die Aldesleukin-vermittelte Immunstimulation zur antitumoralen Aktivität führt (Novartis Pharma 2014).</p>

## 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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	nein	04. April 2016	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation OPDIVO mit Stand vom 07.04.2016.

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert (B-MS 2016).	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission <sup>(1)</sup> : OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert (B-MS 2016). <sup>(2)</sup>	04. April 2016
(1) Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.	
(2) Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.	

*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.*

Die Informationen sind der deutschen Fachinformation für Opdivo® (Stand April 2016) und dem Register zugelassener Arzneimittel der Europäischen Kommission entnommen (B-MS 2016).

### **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.*

#### **Abschnitt 2.1**

Die Informationen zum Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Nivolumab wurden der deutschen Fachinformation von OPDIVO<sup>®</sup> entnommen. Ergänzende Informationen zur Bedeutung des Immunsystems bei der Tumorbekämpfung und der Rolle des PD-1/PD-L1-Signalwegs wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften sowie aus Lehrbüchern entnommen. Die Artikel wurden mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche in PubMed und auf Suchplattformen identifiziert.

Die im Anwendungsgebiet „Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung“ zugelassenen Wirkstoffe wurden dem Arzneimittel-Informationssystem PharmNet.Bund entnommen ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)) (PharmNet.Bund 2015). Die zugelassenen Anwendungsgebiete der beschriebenen Wirkstoffe einschließlich ihrer Wirkmechanismen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Die Fachinformationen zu den jeweiligen Wirkstoffen wurden über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)).

Die im Anwendungsgebiet „Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie“ empfohlenen Wirkstoffe wurden aus den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien zum Nierenzellkarzinom entnommen. Die deutsche S3-Leitlinie wurde federführend von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie entwickelt und erst kürzlich (September 2015) in einer aktualisierten Version veröffentlicht (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Die beiden europäischen Leitlinien wurden von der European Association of Urology bzw. der European Society for Medical Oncology herausgegeben (EAU 2016; Escudier et al. 2014) und sind aus den Jahren 2014 und 2016. Damit stellen die Empfehlungen hochwertige evidenzbasierte Informationsquellen dar.

#### **Abschnitt 2.2**

Die Fachinformationen zu den jeweiligen Wirkstoffen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Sie wurden über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)).

## 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. Abi-Jaoudeh N. et al. 2013. *Personalized Oncology in Interventional Radiology*. Journal of Vascular and Interventional Radiology 24 (8), S. 1083–1092.
2. Alexandrov L. B. et al. 2013. *Signatures of mutational processes in human cancer*. Nature 500 (7463), S. 415–421.
3. American Cancer Society (ACS) 2015. *Cancer Immunotherapy*. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003013-pdf.pdf>, abgerufen am: 11.01.2016.
4. Anitei M.-G. et al. 2014. *Prognostic and Predictive Values of the Immunoscore in Patients with Rectal Cancer*. Clinical Cancer Research 20 (7), S. 1891–1899.
5. Ansell S. M. et al. 2015. *PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma*. The New England Journal of Medicine 372 (4), S. 311–319.
6. Bayer Vital GmbH 2014. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten* Stand: November 2014.
7. Boehringer Ingelheim 2015. *Fachinformation GIOTRIF® 20 mg / 30 mg / 40 mg / 50 mg Filmtabletten* Stand: November 2015.
8. Borghaei H. et al. 2015. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer*. The New England Journal of Medicine 373 (17), S. 1627–1639.
9. Brahmer J. R. et al. 2015. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer*. The New England Journal of Medicine 373 (2), S. 123–135.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2016. *Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* Stand: April 2016.
11. Burrell R. A. et al. 2013. *The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution*. Nature 501 (7467), S. 338–345.
12. Chen T.-T. 2013. *Statistical issues and challenges in immuno-oncology*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 1 (1), S. 18.
13. Couzin-Frankel J. 2013. *Cancer Immunotherapy*. Science 342 (6165), S. 1432–1433.
14. Dako 2015. *PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Interpretation Manual: US Version*. Verfügbar unter: [http://www.dako.com/us/29111\\_pd-l1-ihc-28-8-interpretation-manual.pdf](http://www.dako.com/us/29111_pd-l1-ihc-28-8-interpretation-manual.pdf), abgerufen am: 23.03.2016.
15. De Visser K. E., Eichten A. und Coussens L. M. 2006. *Paradoxical roles of the immune system during cancer development*. Nature Reviews Cancer 6 (1), S. 24–37.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V (DGHO) 2016. *Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 04.04.2016.

17. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2013. *Malignes Melanom S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms": Version 1.1, Februar 2013, AWMF-Register-Nummer: 032-024OL*. Verfügbar unter: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3-Melanom-OL-Langversion-V1.1.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Melanom-OL-Langversion-V1.1.pdf), abgerufen am: 04.04.2016.
18. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2015. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0, September 2015, AWMF-Registernummer: 043/017OL*. Verfügbar unter: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.0.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf), abgerufen am: 28.09.2015.
19. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2016. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2016/atc-ddd-amtlich-2016.pdf>, abgerufen am: 13.01.2016.
20. DeVita V. T. und Rosenberg S. A. 2012. *Two Hundred Years of Cancer Research*. The New England Journal of Medicine 366 (23), S. 2207–2214.
21. Dietel M. und Fauci A. S. 2012a. *Harrisons Innere Medizin: Band 1*, 18. Aufl. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S. 4 Bände, inkl. Registerband.
22. Dietel M. und Fauci A. S. 2012b. *Harrisons Innere Medizin: Band 3*, 18. Aufl. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S. 4 Bände, inkl. Registerband.
23. Drake C. G. 2012. *Combination immunotherapy approaches*. Annals of Oncology 23 (Suppl 8), S. viii41-viii46.
24. Driessens G., Kline J. und Gajewski T. F. 2009. *Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity*. Immunological Reviews 229 (1), S. 126–144.
25. Dummer R. et al. 2015. *Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 26 (Suppl 5), S. v126-v132.
26. Dunn G. P., Old L. J. und Schreiber R. D. 2004. *The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting*. Immunity 21 (2), S. 137–148.
27. Eisenhauer E. A. et al. 2008. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer 45 (2), S. 228–247.
28. Escudier B. et al. 2014. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 25 (Suppl 3), S. iii49-iii56.
29. European Association of Urology (EAU) 2016. *Guidelines - 2016 edition*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>, abgerufen am: 11.04.2016.
30. Finn O. J. 2008. *Cancer Immunology*. The New England Journal of Medicine 358 (25), S. 2704–2715.
31. Frumento G. et al. 2006. *Targeting Tumor-Related Immunosuppression for Cancer Immunotherapy*. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets 6 (3), S. 223–237.
32. Gabriel E. M. und Lattime E. C. 2007. *Anti-CTL-associated antigen 4: are regulatory T cells a target?* Clinical Cancer Research 13 (3), S. 785–788.

33. Gajewski T. F., Schreiber H. und Fu Y.-X. 2013. *Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment*. *Nature Immunology* 14 (10), S. 1014–1022.
34. George S. et al. 2011. *Role of Immunotherapy for Renal Cell Cancer in 2011*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 9 (9), S. 1011–1018.
35. Gettinger S. N. et al. 2015. *Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. *Journal of Clinical Oncology* 33 (18), S. 2004–2012.
36. Guevara-Patino J. A. et al. 2003. *Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma*, in: Vande Woude G. F. und Klein G. (Hrsg.), *Advances in Cancer Research*, vol. 90. Elsevier, S. 157–177.
37. Hamanishi J. et al. 2015. *Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer*. *Journal of Clinical Oncology* 33 (34), S. 4015–4022.
38. Hospira 2015. *Fachinformation Docetaxel Hospira 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* Stand: März 2015.
39. Inman S. 2015. *Nivolumab Survival Benefit Sustained in Long-term Melanoma Data: Presented at the Society for Melanoma Research 2015 International Congress; November 18-21, 2015; San Francisco, CA*. Verfügbar unter: <http://global.onclive.com/conference-coverage/smr-2015/nivolumab-survival-benefit-sustained-in-long-term-melanoma-data#sthash.TX6k8beJ.dpuf>, abgerufen am: 04.04.2016.
40. Johnson P. et al. 2015. *Which Metrics Are Appropriate to Describe the Value of New Cancer Therapies?* *BioMed Research International* 2015 (2015), S. 865101.
41. Kerr K. M. et al. 2015. *Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art?* *Journal of Thoracic Oncology* 10 (7), S. 985–989.
42. Kluger H. M. et al. 2015. *Characterization of PD-L1 Expression and Associated T-cell Infiltrates in Metastatic Melanoma Samples from Variable Anatomic Sites*. *Clinical Cancer Research* 21 (13), S. 3052–3060.
43. Korman A. J., Peggs K. S. und Allison J. P. 2006. *Checkpoint Blockade in Cancer Immunotherapy*, in: Allison J. und Dranoff G. (Hrsg.), *Cancer Immunotherapy*. Elsevier Academic Press, S. 297–339.
44. Lipomed 2010. *Fachinformation Dacarbazin Lipomed 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung* Stand: April 2010.
45. Lipomed 2014. *Fachinformation Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung* Stand: Juni 2014.
46. McDermott D. F. und Atkins M. B. 2013. *PD-1 as a potential target in cancer therapy*. *Cancer Medicine* 2 (5), S. 662–673.
47. Merid S. K., Goranskaya D. und Alexeyenko A. 2014. *Distinguishing between driver and passenger mutations in individual cancer genomes by network enrichment analysis*. *BMC Bioinformatics* 15 (308), S. 1–21.
48. Momtaz et al. 2014. *Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway*. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 15 (7), S. 357–365.

49. Motzer R. J. et al. 2015. *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.
50. Novartis Pharma 2014. *Fachinformation Proleukin® S* Stand: September 2014.
51. Novartis Pharma 2015a. *Fachinformation Afinitor®* Stand: März 2015.
52. Novartis Pharma 2015b. *Fachinformation Votrient® 200 mg Filmtabletten, Votrient® 400 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2015.
53. Pardoll D. M. und Drake C. G. 2012. *Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy*. The Journal of Experimental Medicine 209 (2), S. 201–209.
54. Perperoglou A., Keramopoulos A. und van Houwelingen H. C. 2007. *Approaches in modelling long-term survival: An application to breast cancer*. Statistics in Medicine 26 (13), S. 2666–2685.
55. Pfizer Pharma GmbH 2015a. *Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2015.
56. Pfizer Pharma GmbH 2015b. *Fachinformation Sutent® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln* Stand: Juni 2015.
57. PharmNet.Bund 2015. *Arzneimittel-Informationssystem*. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/static/de/am-info-system/>, abgerufen am: 14.10.2015.
58. Phillips T. et al. 2015. *Development of an Automated PD-L1 Immunohistochemistry (IHC) Assay for Non-Small Cell Lung Cancer*. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology 23 (8), S. 541–549.
59. Ribas A. et al. 2012. *New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma*. Clinical Cancer Research 18 (2), S. 336–341.
60. Rizvi N. A. et al. 2015. *Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer*. Science 348 (6230), S. 124–128.
61. Robert C. et al. 2015. *Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation*. The New England Journal of Medicine 372 (4), S. 320–330.
62. Robert C., Soria J.-C. und Eggermont A. M. M. 2013. *Drug of the year: Programmed Death-1 receptor/Programmed Death-1 Ligand-1 receptor monoclonal antibodies*. European Journal of Cancer 49 (14), S. 2968–2971.
63. Roche Pharma AG 2015. *Fachinformation Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung* Stand: Mai 2015.
64. Roche Pharma AG 2016. *Fachinformation Tarceva®* Stand: Januar 2016.
65. Rosenberg S. A. 2012. *Raising the Bar: The Curative Potential of Human Cancer Immunotherapy*. Science Translational Medicine 4 (127), S. 127ps8.
66. Schadendorf D. et al. 2015. *Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma*. Journal of Clinical Oncology 33 (17), S. 1889–1894.
67. Sharma P. und Allison J. P. 2015. *Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential*. Cell 161 (2), S. 205–214.
68. Topalian S. L. et al. 2012. *Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer*. The New England Journal of Medicine 366 (26), S. 2443–2454.
69. Tumorregister München (TRM) 2016a. *ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom Survival*. Verfügbar unter: <http://www.tumorregister->

muenchen.de/facts/surv/sC34n\_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf, abgerufen am: 01.04.2016.

70. Tumorregister München (TRM) 2016b. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom Survival*. Verfügbar unter: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf), abgerufen am: 01.04.2016.
71. Van Allen E. M., Wagle N. und Levy M. A. 2013. *Clinical Analysis and Interpretation of Cancer Genome Data*. *Journal of Clinical Oncology* 31 (15), S. 1825–1833.
72. van Houwelingen H. C. und Putter H. 2008. *Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: an application to acute lymphoid leukemia data*. *Lifetime Data Analysis* 14 (4), S. 447–463.
73. Wolchok J. D. et al. 2009. *Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria*. *Clinical Cancer Research* 15 (23), S. 7412–7420.
74. Zhu J. und Paul W. E. 2008. *CD4 T cells: fates, functions, and faults*. *Blood* 112 (5), S. 1557–1569.
75. Zou W. und Chen L. 2008. *Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment*. *Nature Reviews Immunology* 8 (6), S. 467–477.