

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2 C

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	25
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	25
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	26
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	27
2.4 Referenzliste für Modul 2	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	17
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe	21
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	26
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	27

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Ergebnisse zum Langzeitverlauf unter Ipilimumab für 1.861 Melanom-Patienten	7
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Therapieziels der Immunonkologie	8
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CD	Cluster of Differentiation
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DTIC	Dacarbazin
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
IFN- γ	Interferon-gamma
IgG4	Immunoglobulin G4
irRC	Immune related response criteria
MHC	Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (Major Histocompatibility Complex)
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
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleinsäure
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nivolumab
Handelsname:	OPDIVO®
ATC-Code:	L01XC17

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 % (1). Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im UICC-Stadium IV beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate sogar lediglich 3,3 % (2).

Klassische Therapieoptionen für fortgeschrittene Tumorerkrankungen sind Chirurgie, Bestrahlung, Chemo- und zielgerichtete Therapien (3). 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, NSCLC und Nierenzellkarzinoms sind Checkpoint-Inhibitoren zugelassen und werden von Leitlinien empfohlen (4-7). Für weitere Tumorentitäten liegen vielversprechende Daten aus klinischen Studien vor.

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 (8). Tumorzellen aktivieren die Immun-Checkpoints zusätzlich und verstärken so die Hemmung der Immunantwort (9). Immunonkologische Wirkstoffe greifen nun in diese Signalwege ein, indem sie die Immun-Checkpoints inhibieren. Sie können so die „Immunbremse“ lösen und auf diesem Weg das

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Immunsystem im Kampf gegen den Tumor aktivieren (8, 10). 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 (9).

Dieser immunonkologische Ansatz auf Basis von Checkpoint-Inhibitoren ist von anderen Immuntherapien zu unterscheiden. Immunonkologische Wirkstoffe modulieren aktiv und antigenunabhängig die Immunantwort (11). 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 (12).

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 (siehe Abbildung 2-1) (13):

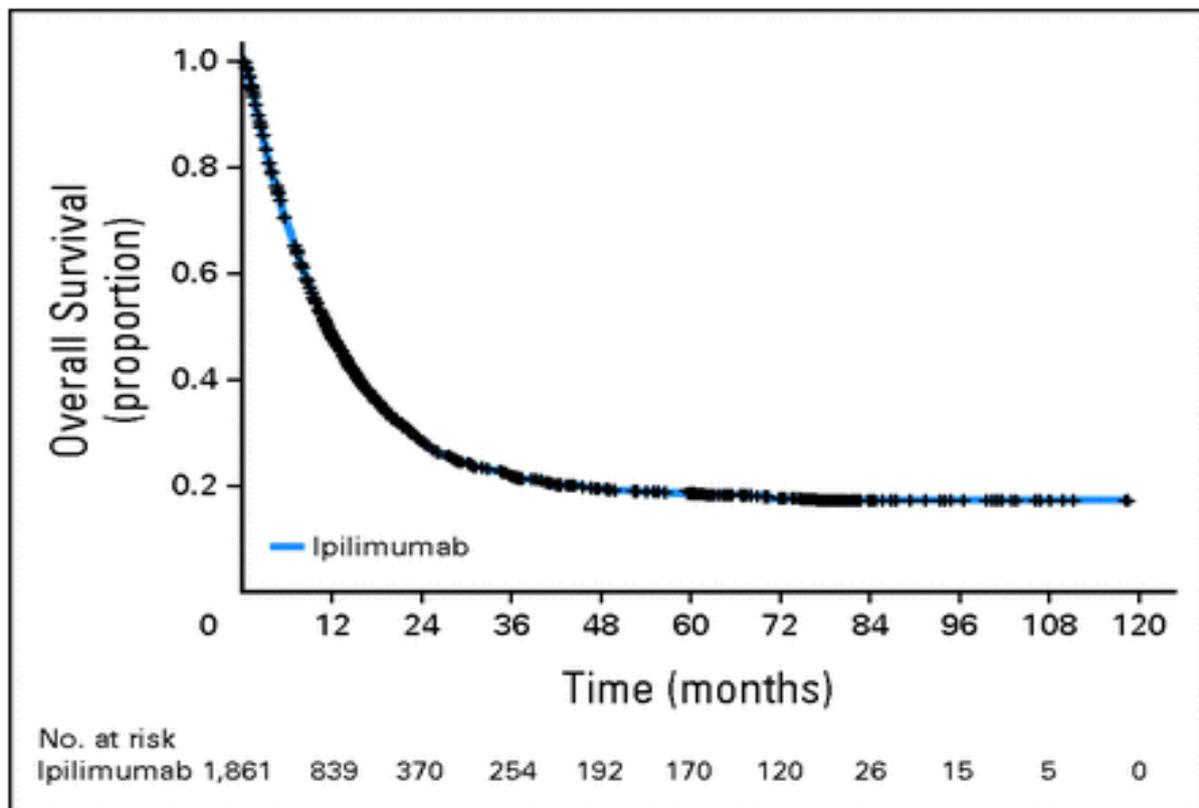


Abbildung 2-1: Ergebnisse zum Langzeitverlauf unter Ipilimumab für 1.861 Melanom-Patienten

Quelle: Schadendorf et al. 2015 (13)

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 (14, 15).

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

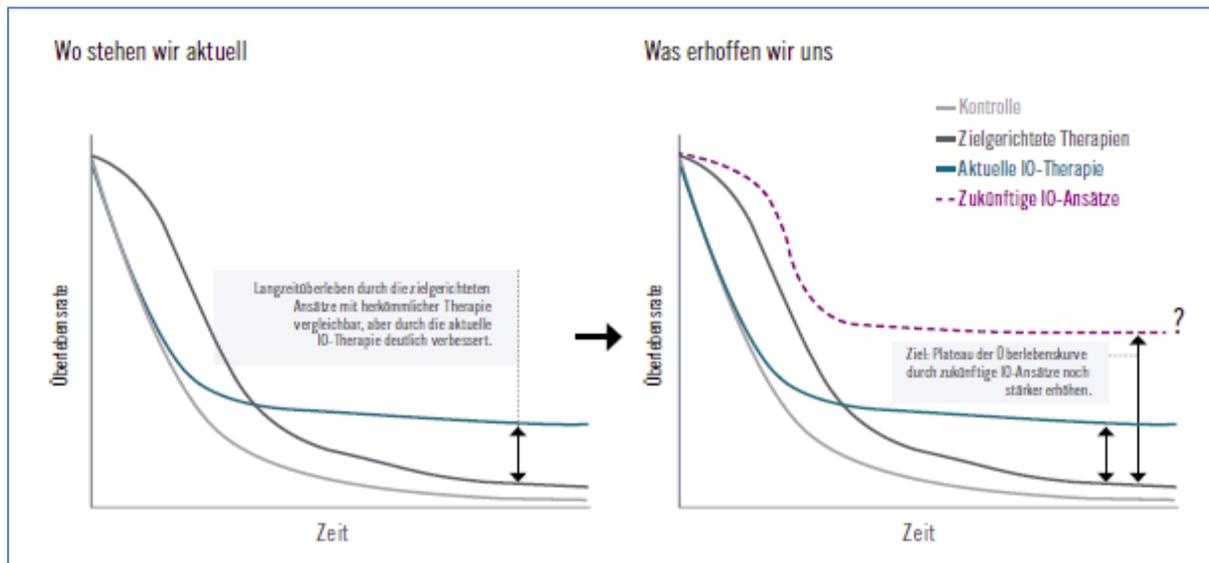


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Therapieziels der Immunonkologie

Quelle: Modifiziert nach: Ribas et al. 2012 (16) und Drake 2012 (17)

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 (8). 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 (18). Vom European Journal of Cancer wurden die PD-1/PD-L1-Antikörper als Medikament des Jahres gekürt (19).

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 (20).

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 (21). 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 genannt, erkennen und zerstören Tumorzellen oder infizierte Zellen (22).
- 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 (23).
- 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 (24).

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 (25). Die Regulation aktivierter T-Zellen erfolgt maßgeblich durch Checkpoint-Moleküle (26).

Trotz dieser effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen (27, 28): 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 (29). 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 wiederhergestellt.

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 (11, 30), 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 (31, 32).

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 (33).

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 (10, 34). 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 (10).

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 (35). Dieser Wirkmechanismus ist in Abbildung 2-3 illustriert.

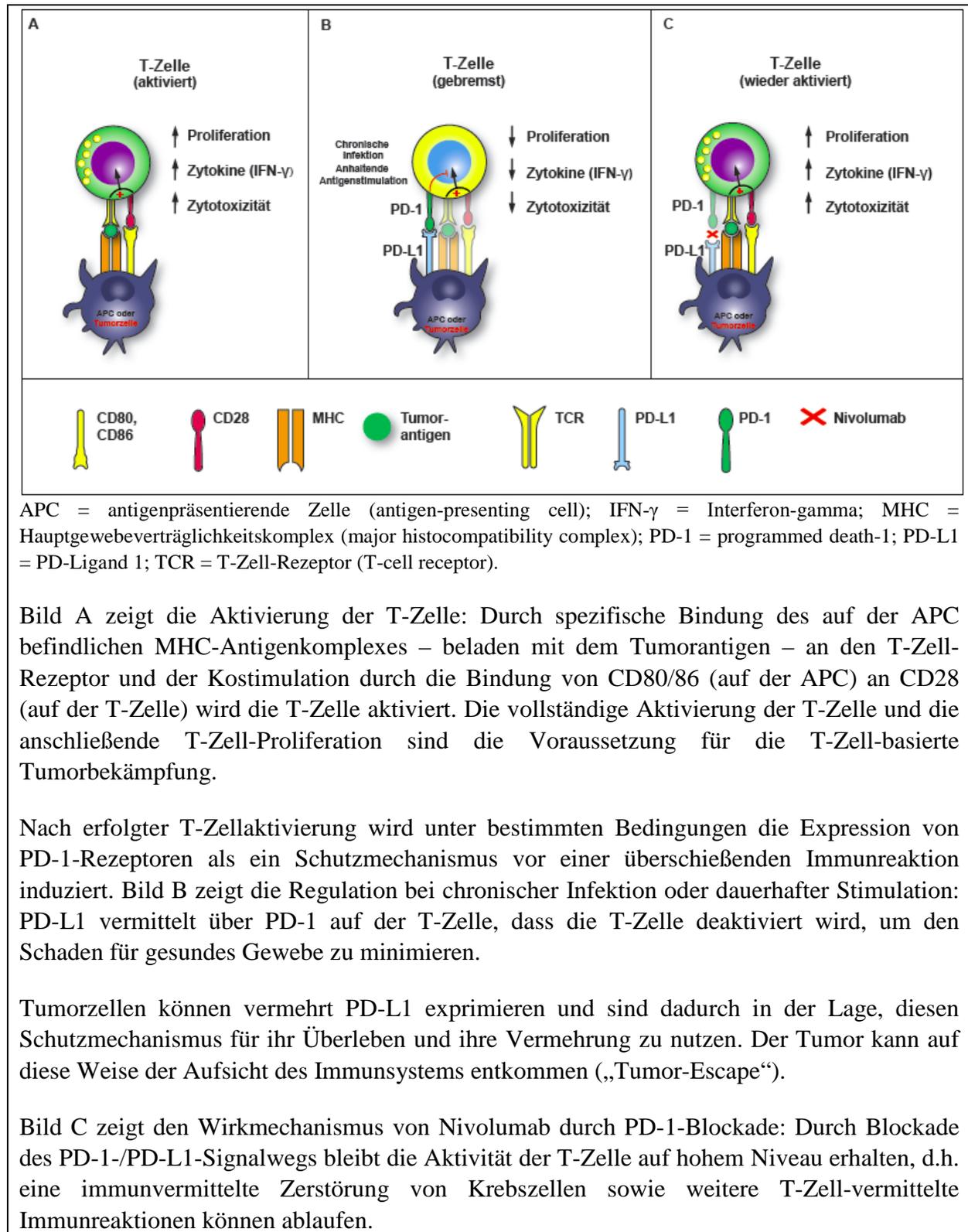


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

Quelle: Modifiziert nach McDermott et al. 2013 (35)

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 (36-38). 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 (39-41). 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 (42, 43).

Derzeit ist die immunhistochemische Färbung die gebräuchlichste Methode, um die Expression von PD-L1 zu bestimmen (40). In den Studien des pharmazeutischen Unternehmers Bristol-Myers Squibb (BMS) wird zum immunhistochemischen Nachweis der PD-L1 Expression auf Tumorzellen der diagnostische Antikörperklon 28-8 verwendet (44, 45).

Im Rahmen der klinischen Studien wird untersucht, ob PD-L1 als prädiktiver Immunbiomarker zusätzliche Informationen über den Erfolg der immunonkologischen Tumortherapie 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, NSCLC 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 (46-50).

Beim NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie zeigte sich ein höheres Gesamtüberleben unter Nivolumab-Therapie bei Patienten mit einem hohen Anteil an PD-L1-bildenden Tumorzellen (51, 52).

Aufgrund der derzeit vorliegenden Daten zu Nivolumab geht BMS 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 Tumorthérapien 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 (53). 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 (54).

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 Tumoraläsionen oder sogar Auftreten neuer Läsionen vorausgehen (54). 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 (54) und Nivolumab (10) 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 (54). 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 (54).

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 (55). 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 BMS diese Effektivitätsmaße für die Bewertung der Immunonkologie in Zukunft durch andere Maße ergänzt werden (56, 57): n-Überlebensraten (1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres-Überlebensraten etc.) und Hazard Ratios auf Basis stückweise proportionaler Hazards oder Landmarkanalysen (58) 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 (59-61), 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, neoplastische und gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Fatigue und Blutungen im Vordergrund (62-64). 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, Abschnitt 4.3.

Beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen unter Nivolumab sieht die Fachinformation gezielte und effektive Behandlungsmaßnahmen vor (33). 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, Abschnitt 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

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen sind die folgenden Wirkstoffe zugelassen:

Chemotherapien

- Cisplatin: als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC (65).
- Docetaxel: zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie (59).
- Etoposid: als Kombinationstherapie mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten in der palliativen Therapie des fortgeschrittenen NSCLC (66).
- Ifosfamid: als Mono- oder Kombinationschemotherapie bei NSCLC von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren (67).
- Mitomycin: in der palliativen Tumortherapie eingesetzt, ist es bei intravenöser Gabe in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei metastasierenden Tumoren, u.a. NSCLC, wirksam (68).
- Paclitaxel: beim fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom in Kombination mit Cisplatin indiziert für die Behandlung des NSCLC bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind (69).
- Pemetrexed: als Monotherapie zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (70).
- Vindesin: in Kombinationschemotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC Stadium IIIB oder IV (71).
- Vinorelbin: zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4) (72)

Monoklonaler Antikörper

- Ramucirumab: in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie (73).

Proteinkinase-Inhibitoren

- Afatinib: als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen (62).
- Ceritinib: bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib (74).
- Crizotinib: bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (75).
- Erlotinib: zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen mindestens einer vorausgegangenen Chemotherapie (64).
- Gefitinib: zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (76).
- Nintedanib: als Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie angewendet (77)
- Osimertinib: zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR (78).

Afatinib, Ceritinib, Crizotinib, Gefitinib und Osimertinib sind unabhängig von der Histologie nur bei Nachweis der jeweiligen Treibermutation zugelassen. Nintedanib in Kombination mit Docetaxel ist nur bei NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie zugelassen.

Eine Übersicht der im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe findet sich auch in der anschließenden Tabelle 2-3.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

Pharmako-therapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen	L01XA01	Cisplatin	CISPLATIN-HAEMATO®	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: – fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden (65).
Anti-neoplastische Mittel, Taxane	L01CD02	Docetaxel	DOCETAXEL HOSPIRA	Docetaxel Hospira ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt (59).
Anti-neoplastische Mittel, Podophyllo-toxin-Derivate	L01CB01	Etoposid	VEPESID® K	VEPESID K ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (66).
Anti-neoplastische Mittel, Antimetaboliten	L01BA04	Pemetrexed	ALIMTA®	ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1) (70).
Anti-neoplastische Mittel, alkylierende Mittel	L01AA06	Ifosfamid	HOLOXAN®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren (67).
Anti-neoplastische Mittel, zytotoxische Antibiotika	L01DC03	Mitomycin	MITOMYCIN 2 MEDAC	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: • nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (68).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmako-therapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, Taxane	L01CD01	Paclitaxel	PACLITAXEL HOSPIRA	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen (69).
Anti-neoplastische Mittel, Vinka-Alkaloide und Analoga	L01CA03	Vindesin	ELDISINE®	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV) (71).
Anti-neoplastische Mittel, Vinka-Alkaloide und Analoga	L01CA04	Vinorelbin	NAVELBINE®	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4) (72).
Anti-neoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper	L01XC20	Ramucirumab	CYRAMZA®	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie (73).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE13	Afatinib	GIOTRIF®	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (siehe Abschnitt 5.1) (62).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE28	Ceritinib	ZYKADIA®	Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden (74)
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE16	Crizotinib	XALKORI®	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC) (75).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmako-therapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE03	Erlotinib	TARCEVA®	Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1) (64).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE02	Gefitinib	IRESSA®	IRESSA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4). (76).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE31	Nintedanib	VARGATEF®	VARGATEF wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (77).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE35	Osimertinib	TAGRISSO®	TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des EGFR (78)

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.

In Tabelle 2-4 werden die Wirkmechanismen der Substanzen, die zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie zugelassen sind, dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Anti-neoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen	Cisplatin	Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die ein Schwermetall enthält [cis-Diammindichloridoplatin(II)]. Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge. Die Protein- und RNA-Synthese werden in geringerem Umfang gehemmt. Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, könnten auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylierender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar Zellzyklus unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden (65).
Anti-neoplastische Mittel, Taxane	Docetaxel	Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente (59).
Anti-neoplastische Mittel, Podophyllo toxin-Derivate	Etoposid	Etoposid entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase. Es interagiert mit der DNA-Topoisomerase II; die Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNA-Strangbrüchen, die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst. Etoposid in hohen Konzentrationen wirkt auch auf ruhende Zellen zytozid (66).
Anti-neoplastische Mittel, Antimetaboliten	Pemetrexed	ALIMTA (Pemetrexed) ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. In vitro Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der de novo Biosynthese von Thymidin und Purinnucleotiden sind (70).
Anti-neoplastische Mittel, alkylierende Mittel	Ifosfamid	Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht Zellzyklusphasen-spezifisch (67).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Anti-neoplastische Mittel, zytotoxische Antibiotika	Mitomycin	Mitomycin ist ein aus <i>Streptomyces caespitosus</i> isoliertes Antibiotikum mit anti-neoplastischer Wirkung. Der Wirkungsmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNS (weniger RNS) mit entsprechender Hemmung der DNS-Synthese. Der Grad der DNS-Schädigung korreliert mit dem klinischen Effekt und ist in resistenten Zellen geringer als in sensiblen. Wie bei anderen Alkylanzien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase (G ₀) des Zellzyklus befinden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNS-Brüchen führen (68).
Anti-neoplastische Mittel, Taxane	Paclitaxel	Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose (69).
Anti-neoplastische Mittel, Vinka-Alkaloide und Analoga	Vindesin	Vindesin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt (71).
Anti-neoplastische Mittel, Vinka-Alkaloide und Analoga	Vinorelbin	Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat] bzw. Vinorelbin ist eine antineoplastische Substanz aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Vinorelbin, der Wirkstoff von NAVELBINE [®] , unterscheidet sich von den anderen Vertretern dieser Substanzgruppe durch einen strukturell veränderten Catharanthin-Anteil im Molekül. Vinorelbin wirkt auf das Tubulin-Mikrotubulussystem der Zelle. Es verhindert die Polymerisation von Tubulin, wobei es sich vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli anlagert. Axonale Mikrotubuli werden nur bei hoher Wirkstoffkonzentration beeinflusst. Der zu einer Spiralisierung von Tubulin führende Effekt ist bei Vinorelbin geringer ausgeprägt als bei Vincristin. Vinorelbin führt zu einer Blockierung der Mitose in der G ₂ /M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauf folgenden Mitosephase zum Zelltod kommt (72).
Anti-neoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper	Ramucirumab	Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird (73).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Afatinib	Afatinib ist ein starker und selektiver irreversibler Blocker der ErbB-Familie. Afatinib bindet kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert irreversibel die Signalgebung über diese Rezeptoren (62).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Ceritinib	Ceritinib ist ein oraler, hoch selektiver und potenter ALK-Inhibitor. Ceritinib hemmt sowohl in vitro als auch in vivo die Autophosphorylierung von ALK, die ALK-vermittelte Phosphorylierung von Downstream-Signalproteinen und die Proliferation ALK-abhängiger Krebszellen (74).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Crizotinib	Crizotinib ist ein selektiver niedermolekularer Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) und ihrer onkogenen Varianten (z.B. ALK-Fusionsereignisse und bestimmte ALK-Mutationen). Des Weiteren ist Crizotinib ein Inhibitor der Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (HGFR, c-Met)-RTK und der Recepteur-d'Origine-Nantais (RON)-RTK (75).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Erlotinib	Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors/menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (EGFR, auch bekannt als HER1). Erlotinib ist ein starker Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR. EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/oder den Zelltod. Eine Mutation im EGFR kann zu einer konstitutiven Aktivierung von antiapoptotischen und proliferativen Signalwegen führen. Die starke Wirkung von Erlotinib bei der Inhibierung der EGFR vermittelten Signalkaskaden in diesen EGFR-Mutationen positiven Tumoren basiert auf der festen Bindung von Erlotinib mit der ATP-Bindungsstelle in der mutierten Kinasedomäne des EGFR. Durch die Inhibierung der Signalkaskaden wird die Zellproliferation gestoppt und der Zelltod wird über den intrinsischen Apoptoseweg eingeleitet. In einem Mausmodell, bei dem diese aktivierenden EGFR-Mutationen exprimiert werden, wurde eine Tumorregression beobachtet (64).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Gefitinib	Der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und sein Rezeptor (EGFR [HER1, ErbB1]) spielen in der Steuerung von Vorgängen des Zellwachstums sowie der Proliferation bei normalen Zellen und Krebszellen nachweislich eine Schlüsselrolle. Eine EGFR-aktivierende Mutation in einer Krebszelle ist ein wichtiger Faktor für die Förderung von Tumorzellwachstum, Hemmung der Apoptose, Erhöhung der Produktion von angiogenetischen Faktoren und Begünstigung der Metastasierung. Gefitinib ist ein selektiver klein-molekularer Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors. Es ist unabhängig von der Therapielinie bei der Behandlung von Patienten wirksam, deren Tumoren aktivierende Mutationen der EGFR-TK-Domäne aufweisen. Bei Patienten mit bekanntermaßen EGFR-mutationsnegativen Tumoren zeigte sich keine klinisch relevante Aktivität (76).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Nintedanib	Nintedanib ist ein dreifach zielgerichteter Angiokinaseinhibitor, der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptoren (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR 1-3), von Blutplättchen abgeleitete Wachstumsfaktorrezeptoren (platelet-derived growth factor receptors, PDGFR α und β) und die Kinaseaktivität von Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR 1-3) blockiert. Nintedanib bindet kompetitiv an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche dieser Rezeptoren und blockiert die intrazelluläre Signalübertragung, die für die Proliferation und das Überleben von Endothelzellen sowie perivaskulären Zellen (Perizyten und vaskuläre glatte Muskelzellen) entscheidend ist. Zusätzlich werden Fms-artige Tyrosinproteinkinase (Flt) 3, lymphozytenspezifische Tyrosinproteinkinase (Lck) und proto-onkogene Tyrosinproteinkinase Src (Src) inhibiert (77).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Osimertinib	Osimertinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor. Es handelt sich um einen irreversiblen Inhibitor der EGFR mit aktivierenden Mutationen (EGFRm) und mit der TKI-Resistenz-Mutation T790M (78).

Zytostatika

Platinhaltige Verbindungen und andere Alkylanzien, Taxane, Podophyllotoxin-Derivate, Vinka-Alkaloide/Analoge und zytotoxische Antibiotika greifen unspezifisch in Stoffwechsel- oder Zellteilungsvorgänge ein und hemmen so das Zellwachstum.

Die Wirkung von platinhaltigen Verbindungen und anderen Alkylanzien wie Ifosfamid beruht vor allem auf der Alkylierung von Nucleinsäuren. Nach Aktivierung dieser reaktiven Stoffe greifen sie die Desoxyribonucleinsäuren (DNA) phasenunspezifisch an und führen zu multiplen DNA-Veränderungen und -Vernetzungen, wodurch die Nucleinsäure-Reduplikation und damit die Zellteilung beeinträchtigt wird.

Mitomycin gehört zur Gruppe der zytostatisch wirksamen Antibiotika. Nach Aktivierung der inaktiven Vorstufe führt es als bifunktionelles Alkylanz analog zu einer Quervernetzung von DNA-Strängen.

Taxane blockieren den Zellzyklus in der G₂-Phase (Wachstumsphase 2) und Mitosephase, indem sie zunächst die Bildung von Mikrotubuli beschleunigen, dann aber die Desaggregation des Spindelapparates durch Bindung an die β -Tubulinuntereinheit verhindern. Es können keine Kernspindeln entstehen, wodurch die Zellen schließlich absterben.

Vinka-Alkaloide hemmen den Aufbau der Kernspindeln in der Mitosephase ebenso durch Angriff an der Untereinheit des Tubulindimers. Die Blockade der Mitose bewirkt eine Hemmung des Zellzyklus. Darüber hinaus blockieren Vinka-Alkaloide die DNA- und Ribonucleinsäure (RNA)-Synthese.

Das Podophyllotoxin-Derivat Etoposid hemmt die Topoisomerase II, nach kovalenter Bindung an die beiden DNA-Stränge wieder von der DNA zu dissoziieren. Dadurch werden Strangbrüche bei der Neusynthese der DNA im Rahmen der Zellteilung hervorgerufen und die Zelle stirbt. Topoisomerase-Hemmstoffe besitzen infolge der in vielen Tumoren erhöhten Aktivität der Topoisomerasen eine gewisse Tumorselektivität.

Antimetabolite

Angriffspunkte der Antimetabolite sind spezifische Synthesewege, in denen sie natürliche Stoffwechselbausteine verdrängen und funktionsuntüchtige Makromoleküle bilden oder Enzyme durch Komplexbildung blockieren. Durch ihr Eingreifen werden Stoffwechsel und Zellteilung unspezifisch gestört, sodass nicht nur das Tumorwachstum, sondern alle sich schnell teilenden Zellen betroffen sind.

Monoklonaler Antikörper

Tumorzellen exprimieren verstärkt bestimmte Oberflächenantigene, gegen die Antikörper zur Tumorthherapie eingesetzt werden können. Ramucirumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) bindet und ihn blockiert. Dadurch wird die Liganden-stimulierte

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden verhindert, sodass die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.

Proteinkinase-Inhibitoren

Die Hemmung des Tumorwachstums durch Proteinkinase-Inhibitoren erfolgt direkt an bzw. in den Krebszellen. Durch onkogene Mutationen kommt es zur Expression von Proteinkinasen, die konstitutiv aktiviert sind. Über den dadurch permanent stimulierten Signalübertragungsweg kommt es zu unreguliertem Tumorzellwachstum. Die Proteinkinase-Inhibitoren hemmen gezielt diese Signalkaskade und damit die unkontrollierte Zellproliferation.

In Deutschland im Anwendungsgebiet eingesetzte, aber nicht zugelassene Substanzen

Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytozid. Seine zytozide Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und –Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion (79).

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert ^b .	nein	04.04.2016	C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Indikationserweiterung um NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie, wodurch die Spezifikation der Histologie entfällt. Bis zu diesem Zeitpunkt war OPDIVO „zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ indiziert. Siehe auch Tabelle 2-6.</p>			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation von Opdivo[®] mit Stand April 2016 (33) bzw. den Angaben im Zulassungsantrag.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	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. Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO [®] mit Beschluss der Europäischen Kommission ^a : OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015 28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. ^b	04. April 2016
a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet. b: Siehe Dossier mit der entsprechenden Kodierung „D“	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen entsprechen den Angaben in den deutschen Fachinformationen von Opdivo[®] mit Stand April 2016 bzw. Oktober 2015 (33, 80) und der deutschen Fachinformation von Nivolumab BMS mit Stand Juli 2015 (81).

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 2.1.1

Die Informationen zum Produkt Nivolumab wurden der deutschen Fachinformation von Opdivo[®] entnommen.

Abschnitt 2.1.2

Informationen zum Wirkmechanismus von Nivolumab wurden der Fachinformation von Opdivo[®] sowie verschiedenen Publikationen zu Mechanismen der T-Zell-Aktivierung und der Rolle des PD-1/PD-L1-Signalwegs entnommen. Die berücksichtigten Publikationen wurden mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

Der deutsche Zulassungsstatus von Wirkstoffen im relevanten Anwendungsgebiet wurde mit Hilfe der Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramms (<http://www.arznei-telegramm.de/>) und im PharmNet.Bund-Arzneimittelinformationssystem (Datenbank AMIS-Öffentlicher Teil) ermittelt. Die zugelassenen Anwendungsgebiete der beschriebenen Wirkstoffe einschließlich ihrer Wirkmechanismen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen.

Empfohlene Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden der aktuellen nationalen S3-Leitlinie entnommen, die im Rahmen einer Leitlinienrecherche in nationalen und internationalen Leitlinienportalen identifiziert wurde. Die im Jahr 2010 von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft veröffentlichte interdisziplinäre S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (82) wird aktuell überarbeitet; als geplantes Datum der Fertigstellung der Überarbeitung ist der 30.06.2016 angegeben (83). Aktuell gültige internationale Leitlinien sind u.a. die des National Comprehensive Cancer Network (84) oder die Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (85-87).

Zusätzlich wurden die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses zum „Off-Label-Use“ überprüft. Carboplatin-haltige Arzneimittel sind bei fortgeschrittenem NSCLC in der Kombinationstherapie zulassungsüberschreitend im Off-Label-Use zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnungsfähig (Teil A der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (88)). Weitere Arzneimittel wurden in dieser Suche nicht identifiziert.

Abschnitt 2.2

Die Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, beruhen auf der deutschen Fachinformation von Opdivo[®] mit Stand April 2016 (33). Die Informationen zu den weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten des zu bewertenden Arzneimittels beruhen auf den deutschen Fachinformationen von Opdivo[®] mit Stand April 2016 bzw. Oktober 2015 (33, 80) und der deutschen Fachinformation von Nivolumab BMS mit Stand Juli 2015 (81).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Tumorregister München. ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Survival; Diagnosejahr 1988-2014; Erstellungsdatum 02.03.2016. 2016 12. April 2016. Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf.
2. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34: Nicht-kleinzell. BC; Diagnosejahr 1988-2013; Erstellungsdatum 13.05.2015. 2015 17. Februar 2016. Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf.
3. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research. The New England journal of medicine. 2012;366(23):2207-14.
4. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen DGHO; Stand: Februar 2016. 2016. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
5. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
6. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Malignes Melanom; S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“; Version 1.1 - Februar 2013; AWMF-Register-Nummer: 032-024OL 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-verlaengert.pdf.
7. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2015 12. April 2016. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Renal-Cell-Cancer-2015-v2.pdf>.
8. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. The Journal of experimental medicine. 2012;209(2):201-9.
9. George S, Pili R, Carducci MA, Kim JJ. Role of immunotherapy for renal cell cancer in 2011. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2011;9(9):1011-8.
10. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. The New England journal of medicine. 2012;366(26):2443-54.
11. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. Cell. 2015;161(2):205-14.
12. American Cancer Society. Cancer Immunotherapy 2015. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003013-pdf.pdf>.
13. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. 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. 2015;33(17):1889-94.
14. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. 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* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(18):2004-12.
15. Inman S. 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 2015. Available from: <http://global.onclive.com/print.php?url=/conference-coverage/smr-2015/nivolumab-survival-benefit-sustained-in-long-term-melanoma-data>.
 16. Ribas A, Hersey P, Middleton MR, Gogas H, Flaherty KT, Sondak VK, et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(2):336-41.
 17. Drake CG. Combination immunotherapy approaches. *Annals of oncology*. 2012;23 Suppl 8:viii 41-6.
 18. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science*. 2013;342(6165):1432-3.
 19. Robert C, Soria JC, Eggermont AM. Drug of the year: programmed death-1 receptor/programmed death-1 ligand-1 receptor monoclonal antibodies. *European journal of cancer*. 2013;49(14):2968-71.
 20. Finn OJ. Cancer immunology. *The New England journal of medicine*. 2008;358(25):2704-15.
 21. Rosenberg SA. Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. *Science translational medicine*. 2012;4(127):127ps8.
 22. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature reviews Cancer*. 2006;6(1):24-37.
 23. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112(5):1557-69.
 24. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature immunology*. 2013;14(10):1014-22.
 25. Gabriel EM, Lattime EC. Anti-CTL-associated antigen 4: are regulatory T cells a target? *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(3):785-8.
 26. Driessens G, Kline J, Gajewski TF. Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity. *Immunological reviews*. 2009;229(1):126-44.
 27. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
 28. Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN. Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. *Advances in cancer research*. 2003;90:157-77.
 29. Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S. Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2006;6(3):223-37.
 30. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*. 2013;501(7467):338-45.
 31. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-21.
 32. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124-8.

33. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2016. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
34. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Advances in immunology*. 2006;90:297-339.
35. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer medicine*. 2013;2(5):662-73.
36. Abi-Jaoudeh N, Duffy AG, Greten TF, Kohn EC, Clark TW, Wood BJ. Personalized oncology in interventional radiology. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2013;24(8):1083-92.
37. Merid SK, Goranskaya D, Alexeyenko A. Distinguishing between driver and passenger mutations in individual cancer genomes by network enrichment analysis. *BMC bioinformatics*. 2014;15:308.
38. Van Allen EM, Wagle N, Levy MA. Clinical analysis and interpretation of cancer genome data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(15):1825-33.
39. Anitei MG, Zeitoun G, Mlecnik B, Marliot F, Haicheur N, Tosi AM, et al. Prognostic and predictive values of the immunoscore in patients with rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(7):1891-9.
40. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba, II, Hirsch FR. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(7):985-9.
41. Momtaz P, Postow MA. Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2014;7:357-65.
42. Kluger HM, Zito CR, Barr ML, Baine MK, Chiang VL, Sznol M, et al. Characterization of PD-L1 Expression and Associated T-cell Infiltrates in Metastatic Melanoma Samples from Variable Anatomic Sites. *Clin Cancer Res*. 2015;21(13):3052-60.
43. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(6):467-77.
44. Dako. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Interpretation Manual: US Version 2015. Available from: http://www.dako.com/us/29111_pd-l1-ihc-28-8-interpretation-manual.pdf.
45. Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, Cogswell J, Novotny J, Jr., Taylor C, et al. Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non-small cell lung cancer. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM / official publication of the Society for Applied Immunohistochemistry*. 2015;23(8):541-9.
46. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
47. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer; Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
48. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

49. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30.
50. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. Supplementary Appendix. updated 15. Dezember 2014. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30.
51. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
52. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer; Supplementary Appendix. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
53. 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(2):228-47.
54. 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):7412-20.
55. Perperoglou A, Keramopoulos A, van Houwelingen HC. Approaches in modelling long-term survival: an application to breast cancer. *Statistics in medicine.* 2007;26(13):2666-85.
56. Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2013;1:18.
57. Johnson P, Greiner W, Al-Dakkak I, Wagner S. Which Metrics Are Appropriate to Describe the Value of New Cancer Therapies? *BioMed Research International.* 2014;Article ID 865101.
58. van Houwelingen HC, Putter H. Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: an application to acute lymphoid leukemia data. *Lifetime data analysis.* 2008;14(4):447-63.
59. Hospira. Fachinformation DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2015. München: Hospira Deutschland GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
60. Lipomed. Fachinformation DACARBAZIN LIPOMED; Stand: April 2010. Weil/Rhein: Lipomed GmbH; 2010. Available from: www.fachinfo.de.
61. Lipomed. Fachinformation DACARBAZIN LIPOMED; Stand: Juni 2014. Weil/Rhein: Lipomed GmbH; 2014. Available from: www.fachinfo.de.
62. Boehringer Ingelheim. Fachinformation GIOTRIF 40 mg Filmtabletten; Stand: September 2015. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim International GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
63. Pfizer. Fachinformation SUTENT 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln; Stand: Juni 2015. Kent, UK: Pfizer Limited; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
64. Roche. Fachinformation TARCEVA; Stand: Januar 2016. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
65. Haemato. Fachinformation CISPLATIN-HAEMATO 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2012. Schönefeld: Haemato Pharm AG; 2012. Available from: www.fachinfo.de.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

66. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation VEPESID K 100 mg/K 50 mg; Stand: September 2015. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
67. Baxter Oncology. Fachinformation HOLOXAN; Stand: Januar 2015. Halle/Westfalen: Baxter Oncology GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
68. Medac. Fachinformation MITOMYCIN 2 MEDAC; Stand: März 2014. Hamburg: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2014. Available from: www.fachinfo.de.
69. Hospira. Fachinformation PACLITAXEL HOSPIRA 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember 2014. München: Hospira Deutschland GmbH; 2014. Available from: www.fachinfo.de.
70. Lilly. Fachinformation ALIMTA; Stand: November 2015. Bad Homburg: Lilly Deutschland GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
71. cell pharm. Fachinformation ELDISINE; Stand: Mai 2015. Bad Vilbel: cell pharm GmbH; 2015. Available from: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/06/02/2101926/Oa725723b567b4a77963783e71d3c6c82.pdf>.
72. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation NAVELBINE 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln; Stand: November 2013. Freiburg: Pierre Fabre Pharma GmbH; 2013. Available from: www.fachinfo.de.
73. Lilly. Fachinformation CYRAMZA; Stand: Januar 2016. Bad Homburg: Lilly Deutschland GmbH; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
74. Novartis. Fachinformation ZYKADIA 150 mg Hartkapseln; Stand: August 2015. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
75. Pfizer. Fachinformation XALKORI 200/250 mg Hartkapseln; Stand: November 2015. Kent, UK: Pfizer Limited; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
76. AstraZeneca. Fachinformation IRESSA 250 mg Filmtabletten; Stand: September 2014. Wedel: AstraZeneca GmbH; 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
77. Boehringer Ingelheim. Fachinformation VARGATEF 100 mg Weichkapseln; Stand: März 2015. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim International GmbH; 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
78. AstraZeneca. Fachinformation TAGRISSO 40/80 mg Filmtabletten; Stand: Februar 2016. Wedel: AstraZeneca GmbH; 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
79. Hospira. Fachinformation CARBOPLATIN HOSPIRA 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2015. München: Hospira Deutschland GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
80. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober 2015. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
81. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juli 2015. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
82. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

83. AWMF. Angemeldetes Leitlinienvorhaben Registernummer 020-007OL Lungenkarzinom; Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge; Anmeldedatum: 02.09.2014, Geplante Fertigstellung: 30.06.2016 2016. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/020-007OL.html>.
84. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016; Erstautor David S. Ettinger, MD. 2016 09. Februar 2016. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nsc.
85. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of oncology*. 2014;25(8):1475-84.
86. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Pechoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally-advanced stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of oncology*. 2015.
87. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten: 05.05.2015. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf>.