

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)

Amgen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Wirkmechanismen der zugelassenen Therapien des malignen Melanoms.....	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Struktur des Genoms von Talimogen laherparepvec.....	7
Abbildung 2-2: Die Deletion des Neurovirulenzfaktors <i>ICP34.5</i> resultiert in attenuierter Replikation in gesunden Zellen.....	8
Abbildung 2-3: Lokale und systemische Wirkung von Talimogen laherparepvec.....	10
Abbildung 2-4: „Cancer-Immunity Cycle“ nach Chen und Mellman.....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APC	Antigen-präsentierende Zelle
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (advanced therapy medicinal product)
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
bzw.	beziehungsweise
CD	cluster of differentiation
CTL	zytotoxischer T-Lymphozyt
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
dsRNA	Doppelstrang-Ribonukleinsäure (double-stranded ribonucleic acid)
eIF2 α	eukaryotischer Initiationsfaktor 2 α
ERK	extracellular-signal regulated kinase
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
HSV-1	Herpes simplex-Virus Typ 1
Ig	Immunglobulin
INF	Interferon
inkl.	inklusive
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)
ml	Milliliter
P	Phosphat
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1 bzw. PD-L2	Programmed Cell Death Ligand-1 bzw. 2
PFU	Plaque-bildende Einheiten (plaque forming units)
PKR	Proteinkinase R
PP1 α	Proteinphosphatase 1 α
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	rat sarcoma

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
TDA	Tumorantigene (tumor-derived antigens)
T-VEC	Talimogen laherparepvec
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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:	Talimogen laherparepvec
Handelsname:	IMLYGIC®
ATC-Code:	L01XX51

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
11182814	EU/1/15/1064/001	10 ⁶ PFU/ml	1 Durchstechflasche mit 1 ml Lösung
11182820	EU/1/15/1064/002	10 ⁸ PFU/ml	1 Durchstechflasche mit 1 ml Lösung

ml: Milliliter; PFU: Plaque-bildende Einheiten; PZN: Pharmazentralnummer

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Talimogen laherparepvec ist ein onkolytisches Virus, das auf dem Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) basiert. Talimogen laherparepvec ist damit die erste onkolytische Immuntherapie in Europa, die von der Europäischen Kommission als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) zugelassen wurde (EC 2015b, EC 2015a, EMA 2015).

Das Genom des HSV-1 wurde an mehreren Loci mit dem Ziel verändert,

- die pathogenen Eigenschaften des Virus abzuschwächen,
- die Selektivität für Tumorzellen zu erhöhen, damit es sich vorwiegend dort repliziert,
- den Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) freizusetzen.

Talimogen laherparepvec ist ein abgeschwächtes HSV-1, das durch die funktionelle Deletion von zwei Genen (*ICP34.5* und *ICP47*) und die Insertion der codierenden Sequenz für den humanen GM-CSF genetisch verändert wurde (vgl. Abbildung 2-1) (Hu et al. 2006). Für die Entfernung des Neurovirulenzfaktors *ICP34.5* ist die Deletion beider codierender Sequenzen erforderlich.

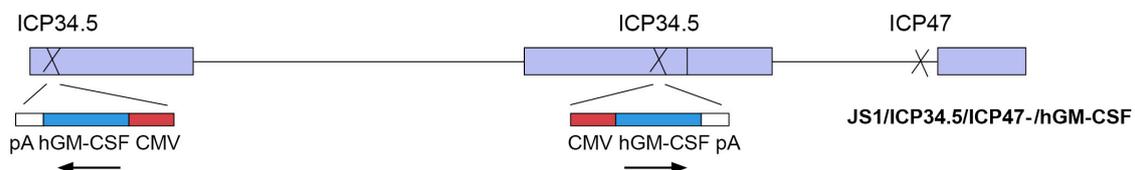
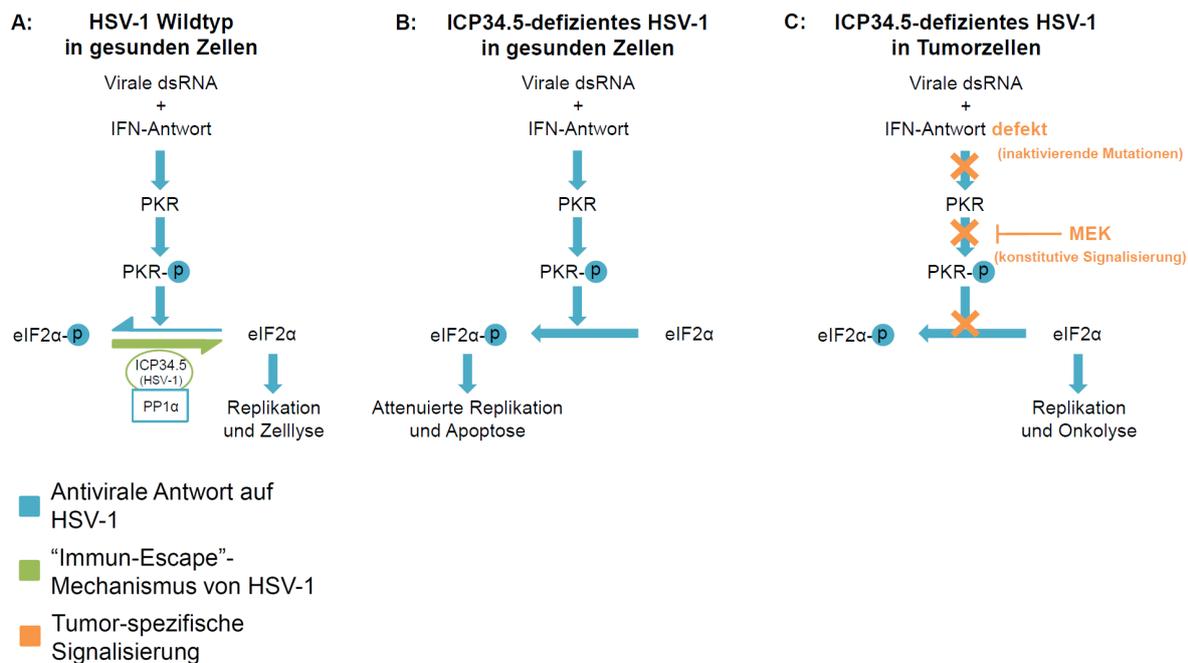


Abbildung 2-1: Schematische Struktur des Genoms von Talimogen laherparepvec

Quelle: (Liu et al. 2003), modifiziert

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Während antivirale Immunantworten normale Zellen nach einer Infektion mit Talimogen laherparepvec schützen, wurde bei Tumoren gezeigt, dass diese anfällig für Schädigungen und Zelltod durch *ICP34.5*-defiziente HSV-1-Viren, einschließlich Talimogen laherparepvec, sind (vgl. Abbildung 2-2) (Chou et al. 1992, Brown et al. 1997, He et al. 1997, Liu et al. 2003, Kohlhapp et al. 2016).



A: HSV-1 Wildtyp kann sich in gesunden Zellen auf Grund seiner Fähigkeit, die antivirale Zell-Antwort über den Neurovirulenzfaktor *ICP34.5* zu hemmen, replizieren. Nach Infektion führt die Anwesenheit des Virus in einer gesunden, nicht-malignen Zelle zunächst zu einer Interferon (INF)-Antwort. Dies hat eine Hochregulation und anschließende Phosphorylierung der Proteinkinase R (PKR) zur Folge. PKR hat eine Wächterfunktion bezüglich zellulären Stresses. Bei Aktivierung von PKR wird in gesunden, nicht-malignen Zellen über diesen Signalweg die zelluläre Proteinsynthese inhibiert, was in Folge normalerweise die Zellproliferation und damit die Virusvermehrung blockiert. Der Neurovirulenzfaktor *ICP34.5* des HSV-1 Wildtyps blockiert jedoch den weiteren PKR-Signalweg, indem *ICP34.5* an die Proteinphosphatase 1α (PP1α) bindet und diese Phosphatase aktiviert. PP1α dephosphoryliert daraufhin den eukaryotischen Initiationsfaktor 2α (eIF2α), so dass sich das Virus in der Zelle weiter replizieren und diese anschließend lysieren kann.

B: Auch wenn das *ICP34.5*-defiziente HSV-1-Virus Talimogen laherparepvec gesunde Zellen infiziert, wird PKR hochreguliert und phosphoryliert. Daraufhin wird eIF2α jedoch phosphoryliert, was zu einem Stopp der Translation und Proteinsynthese führt, so dass in gesunden Zellen die Virusreplikation inhibiert wird.

C: In Tumorzellen ist die zelluläre Interferon-Antwort dereguliert und eIF2α-Spiegel sind erhöht, so dass eine antivirale Antwort limitiert wird und die Replikation von Talimogen laherparepvec trotz Deletion von *ICP34.5* möglich ist.

Abbildung 2-2: Die Deletion des Neurovirulenzfaktors *ICP34.5* resultiert in attenuierter Replikation in gesunden Zellen.

dsRNA: Doppelstrang-Ribonukleinsäure; eIF2α: eukaryotischer Initiationsfaktor 2α; HSV-1: Herpes simplex-Virus Typ 1; INF: Interferon; P: Phosphat; PKR: Proteinkinase R; PP1α: Proteinphosphatase 1α; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase

Quellen: (Simpson et al. 2008, Campadelli-Fiume et al. 2011), modifiziert

Die Deletion von *ICP47* verhindert die Herunterregulierung von Antigen-präsentierenden Molekülen und erhöht die Expression des HSV-1 *US11*-Gens, was wiederum die virale Replikation in Tumorzellen verstärkt (Goldsmith et al. 1998, Poppers et al. 2000).

Zusätzlich wurde ein Gen (zwei Kopien) in das Genom von HSV-1 eingefügt, das für das immunstimulierende Protein humanes GM-CSF codiert. Dies führt dazu, dass GM-CSF am Wirkort nach Befall und Lyse der infizierten Tumorzelle freigesetzt wird, wodurch Antigen-präsentierende Zellen (APC) rekrutiert und aktiviert werden. Dadurch wiederum wird die systemische tumorspezifische T-Zell-Antwort unterstützt (Kaufman et al. 2014).

Dualer Wirkmechanismus von Talimogen laherparepvec

Die genetischen Modifikationen des HSV-1 ermöglichen sowohl eine lokale als auch eine systemische Wirkung von Talimogen laherparepvec (vgl. Abbildung 2-3). Lokal erfolgt eine direkte Zerstörung der Tumorzellen, während bei der systemischen Wirkung das zelluläre Immunsystem dahingehend stimuliert wird, die Tumorzellen selbst zu erkennen und zu zerstören.

Lokale Wirkung

Tumorzellen, die mit Talimogen laherparepvec infiziert werden, produzieren in der Folge humanes GM-CSF und weitere Viruskopien, bis sie schließlich lysieren und absterben (Onkolyse). Dadurch werden weitere Viruskopien und Tumorantigene (TDA) sowie GM-CSF lokal freigesetzt. GM-CSF ist für die im Folgenden beschriebene systemische Wirkung von Bedeutung.

Systemische Wirkung

GM-CSF ist ein Glykoprotein, das die Reifung und Funktion von dendritischen Zellen unterstützt und eine systemische T-Zell-vermittelte Antitumor-Antwort ermöglicht (Kaufman et al. 2014). Die gleichzeitige Freisetzung von TDA und GM-CSF führt zu einer spezifischen Immunantwort, welche dadurch unterstützt wird, dass GM-CSF die Rekrutierung und Reifung dendritischer Zellen induziert. Dendritische Zellen sind spezialisierte APC, die für die Initiierung einer Immunantwort entscheidend sind. Zunächst nehmen die dendritischen Zellen die TDA auf, um sie dann nach einer intrazellulären Verarbeitung (Prozessierung) an ihrer Oberfläche zu präsentieren (Groettrup et al. 1999). Gelangen die dendritischen Zellen mit den prozessierten TDA in die Nähe von antitumoralen, zytotoxischen cluster of differentiation (CD)8-positiven T-Zellen, können sie diese aktivieren. Die aktivierten T-Zellen proliferieren und sind in der Lage auch zu entfernt im Körper gelegenen Tumorkläsionen zu gelangen und dort Tumorzellen anhand deren Oberflächenantigene spezifisch zu erkennen und zu zerstören (Kaufman et al. 2014). In der Folge wird erneut eine Vielzahl von TDA freigesetzt, welche weitere Immunreaktionen auslösen können.

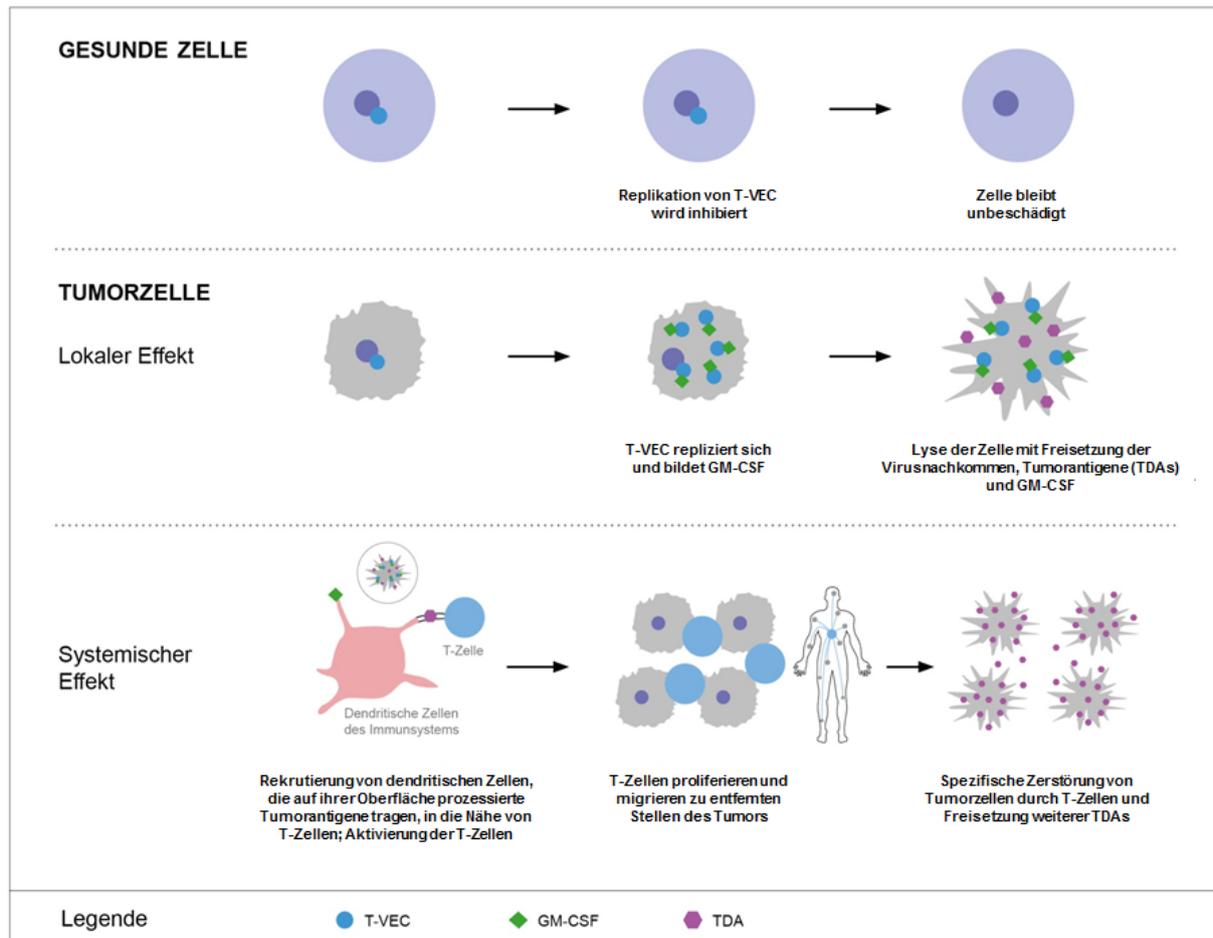


Abbildung 2-3: Lokale und systemische Wirkung von Talimogen laherparepvec

GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; TDA: Tumorantigene; T-VEC: Talimogen laherparepvec

Quellen: (Donnelly et al. 2013, Harrington et al. 2015), modifiziert

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.

IMLYGIC® ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (Amgen 2015).

Die folgenden Therapien bzw. Kombinationsschemata (vgl. Tabelle 2-3) verfügen über eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem malignen Melanom und sind in Deutschland verfügbar:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Ipilimumab als Monotherapie
- Vemurafenib als Monotherapie
- Dabrafenib als Monotherapie
- Trametinib als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Dabrafenib
- Cobimetinib als Kombinationstherapie mit Vemurafenib
- Nivolumab als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Ipilimumab
- Pembrolizumab als Monotherapie
- Lomustin als Kombinationstherapie
- Dacarbazin als Monotherapie oder Kombinationstherapie.

Grundsätzlich unterscheidet sich Talimogen laherparepvec von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Substanzen dadurch, dass es einen anderen Wirkmechanismus aufweist und gleichzeitig eine lokale und eine systemische Wirkung auslöst. Am Injektionsort führt Talimogen laherparepvec zu einer direkten Lyse von Krebszellen. Systemisch wirkt Talimogen laherparepvec über eine verstärkte T-Zell-Antwort indirekt antitumoral.

Tabelle 2-3: Wirkmechanismen der zugelassenen Therapien des malignen Melanoms

Substanz	Substanz-klasse	Wirkmechanismus
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)	Onkolytisches Virus	<ul style="list-style-type: none"> • Lokal: Repliziert sich selektiv in Tumorzellen und zerstört diese; dadurch werden GM-CSF, neue Viren und TDA freigesetzt. • Systemisch: GM-CSF rekrutiert dendritische Zellen, diese internalisieren, prozessieren und präsentieren TDA. Infolge einer Interaktion mit spezifischen antitumoralen T-Zellen kommt es zur Aktivierung und Proliferation dieser T-Zellen. Letztlich führt diese Immunantwort zur nachfolgenden Zerstörung auch entfernt liegender Tumorzellen.
Ipilimumab (YERVOY®)	CTLA-4-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab blockiert die vom CTLA-4-Signalweg induzierten inhibitorischen Signale auf die T-Zellen; dadurch erhöht sich die Anzahl der Tumor-reaktiven T-Effektorzellen, die den Tumor direkt angreifen können. • Bewirkt eine selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen in der Tumorumgebung; dadurch erhöht sich das Verhältnis von intratumoralen T-Effektorzellen zu regulatorischen T-Zellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	Substanz-klasse	Wirkmechanismus
Vemurafenib (Zelboraf®)	<i>BRAF</i> -Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • <i>BRAF</i>-Mutationen wurden bei 40 % bis 50 % der Melanome identifiziert. V600E (in der Position 600 ist an Stelle von Valin (V) Glutaminsäure (E) in das <i>BRAF</i>-Protein eingebaut) ist die am häufigsten beobachtete <i>BRAF</i>-Mutation, die für ungefähr 90 % aller <i>BRAF</i>-Mutationen, die bei Melanomen gesehen wurden, steht. • Vemurafenib ist ein Inhibitor der <i>RAF</i>-Kinasen im <i>RAS</i> / <i>RAF</i> / <i>MEK</i> / <i>ERK</i>-Signalweg, die beim malignen Melanom das Tumorstadium stimulieren.
Dabrafenib (Tafinlar®)	<i>BRAF</i> -Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib ist ein Inhibitor der <i>RAF</i>-Kinasen. • Vgl. Vemurafenib
Trametinib (Mekinist®)	<i>MEK</i> -Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • Trametinib ist ein allosterischer Inhibitor im <i>MEK</i> / <i>ERK</i>-Signalweg, der die Aktivierung von <i>MEK</i> durch <i>BRAF</i> hemmt und die Aktivität der <i>MEK</i>-Kinase inhibiert. • Hemmung des Wachstums von Melanomzellen mit <i>BRAF</i>-V600-Mutation.
Cobimetinib (Cotellic®)	<i>MEK</i> -Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • Cobimetinib ist ein allosterischer Inhibitor im <i>MEK</i> / <i>ERK</i>-Signalweg. • Vgl. Trametinib
Nivolumab (OPDIVO®)	Anti-PD-1	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den Programmed Cell Death-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. • Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden.
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Anti-PD-1	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler „Anti-Programmed Cell Death-1“ (PD-1)-Antikörper (IgG4 / Kappa-Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzänderung in der Fc-Region), der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. • Vgl. Nivolumab
Lomustin (Cecenu®)	Zyto- statikum	<ul style="list-style-type: none"> • Lomustin wirkt alkylierend auf die Cytosin- und Guaninmoleküle der DNA und führt unspezifisch zu DNA-Zwischenstrangvernetzungen. • Lomustin bewirkt eine Störung der Replikation und Transkription der DNA, was zur Apoptose der Zelle führen kann.
Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed)	Zyto- statikum	<ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazin hemmt durch Alkylierung unspezifisch die DNA-Synthese; dadurch wird das Zellwachstum gehemmt.
<p><i>BRAF</i>: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4; DNA: Desoxyribonukleinsäure; <i>ERK</i>: extracellular-signal regulated kinase; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; Ig: Immunglobulin; <i>MEK</i>: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1 bzw. PD-L2: Programmed Cell Death Ligand-1 bzw. 2; <i>RAF</i>: rapidly accelerated fibrosarcoma; <i>RAS</i>: rat sarcoma; TDA: Tumorantigene; vgl.: vergleiche</p> <p>Quellen: (Lipomed 2014, Amgen 2015, BMS 2015, medac 2015, Novartis 2015, Roche 2015a, Roche 2015b, BMS 2016, MSD 2016, Novartis 2016)</p>		

Checkpoint-Inhibitoren

Das Immunsystem verfügt über verschiedene Mechanismen, um die T-Zell-Immunreaktion zu regulieren. Krebszellen umgehen diese Immunkontrollpunkte oder auch Checkpoints, um sich der Erkennung durch das Immunsystem zu entziehen und so ungehindert wachsen zu können (immune escape).

Der Anti-Cytotoxic-T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4)-Antikörper Ipilimumab sowie die Anti-Programmed-Cell-Death-1-(PD-1)-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab reduzieren die Immuntoleranz gegenüber Tumoren, indem sie die immunsuppressiven Signalwege inhibieren und damit den T-Zellen wieder die Möglichkeit geben, die Krebszellen als körperfremd zu erkennen und zu vernichten.

CTLA-4 spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der T-Zell-Aktivität. Ipilimumab ist ein Antikörper, der die vom CTLA-4-Signalweg induzierten inhibitorischen Signale auf die T-Zellen blockiert. Dadurch erhöht sich die Anzahl der tumorreaktiven T-Effektorzellen, welche dann den Tumor direkt angreifen können (Pardoll 2012, BMS 2015, Lindsay et al. 2015).

Nivolumab und Pembrolizumab sind Antikörper, die an den PD-1-Rezeptor binden und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockieren (Lindsay et al. 2015, Patnaik et al. 2015, BMS 2016, MSD 2016). Der PD-1-Rezeptor wird von T-Zellen exprimiert und ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktionen beteiligt ist. Die Liganden PD-L1 und PD-L2 sind auf der Zelloberfläche von APC vorhanden, aber auch auf der Oberfläche von Tumorzellen und anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors. Auf diese Weise sind Tumorzellen in der Lage, die natürliche Immunabwehr zu unterdrücken. Nivolumab und Pembrolizumab verstärken die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 (Freeman et al. 2000, Latchman et al. 2001, Blank et al. 2004, Topalian et al. 2014).

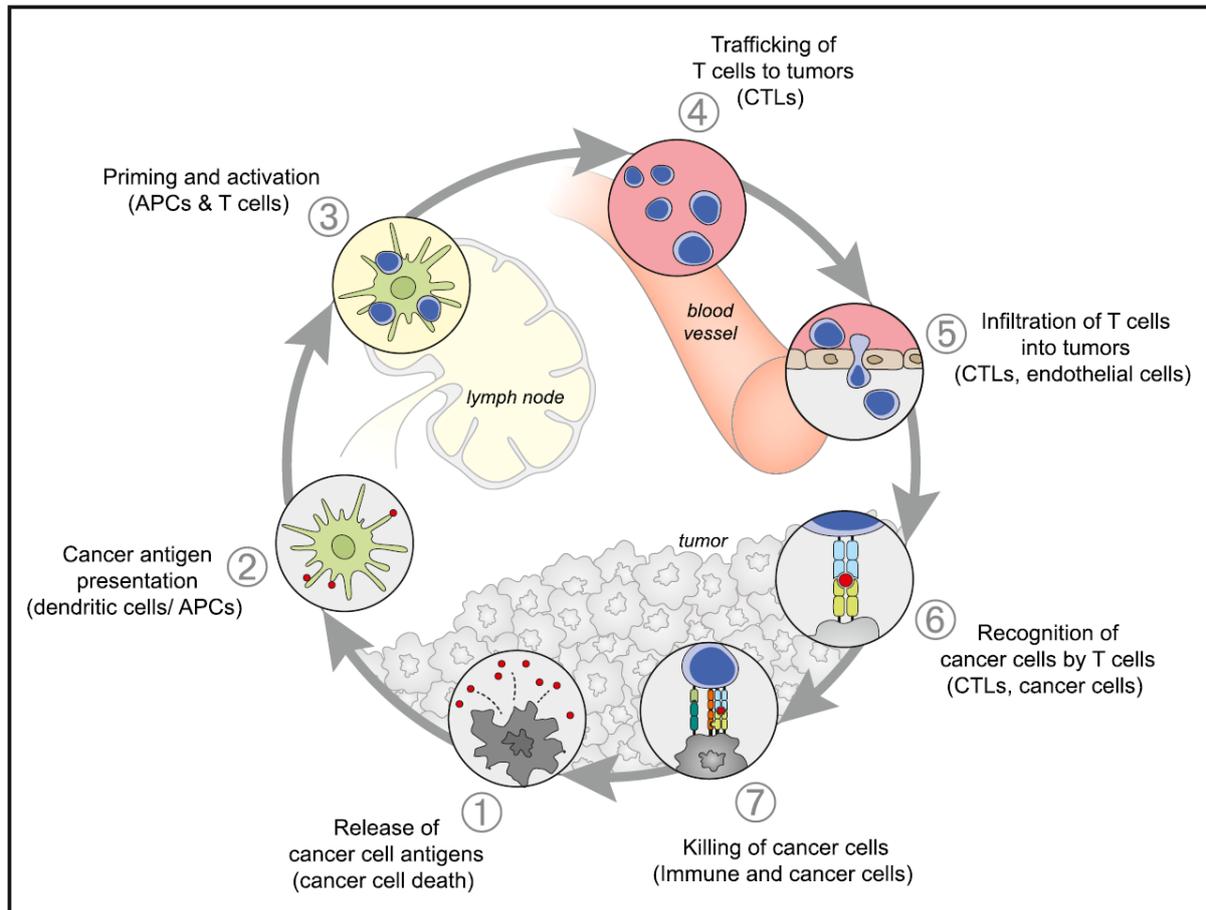
Im Gegensatz zum Anti-CTLA-4-Antikörper, der vorwiegend die Interaktion zwischen APC und T-Zelle befördert, scheinen Anti-PD-1-Antikörper vor allem die Interaktion der T-Effektorzelle mit der Tumorzelle selbst zu modifizieren, die die Liganden PD-L1 und PD-L2 exprimiert. PD-1 spielt also eine Rolle in der Effektor-Phase, während CTLA-4 vorwiegend in der Prägungsphase der T-Zell-Antwort wirksam ist (Chen et al. 2013).

„Cancer-Immunity Cycle“

Die genetischen und zellulären Alterationen von Krebszellen können das Immunsystem in die Lage versetzen, eine T-Zell-Antwort durchzuführen, durch die Krebszellen gezielt erkannt und zerstört werden. Dies wird auch als „Cancer-Immunity Cycle“ bezeichnet (vgl. Abbildung 2-4) (Chen et al. 2013).

Talimogen laherparepvec wirkt primär in Schritt 1 und 2 dieses Zyklus, indem es direkt zur Lyse von Tumorzellen und zur Freisetzung von GM-CSF sowie anschließender Antigen-Präsentation auf dendritischen Zellen führt (Harrington et al. 2015).

Ipilimumab wirkt primär auf Ebene der T-Zell-Aktivierung in Schritt 3 des „Cancer-Immunity Cycle“, indem es als CTLA-4-Immuncheckpoint-Inhibitor die vom CTLA-4-Signalweg induzierten inhibitorischen Signale auf die T-Zellen blockiert. Die Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab wirken vornehmlich in Schritt 7, indem sie durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden die T-Zellreaktionen potenzieren (vgl. Abbildung 2-4).



Der „Cancer-Immunity Cycle“ kann in sieben Schritte unterteilt werden. Zunächst (Schritt 1) werden beim Absterben von Tumorzellen im Rahmen der Onkogenese erzeugte Neoantigene freigesetzt. Diese werden zur weiteren Prozessierung durch dendritische Zellen aufgenommen. Um bei diesem Schritt eine Antitumor-T-Zell-Antwort hervorzurufen, muss dieser von Signalen begleitet sein, die die Immunantwort unterstützen, damit keine periphere Toleranz gegenüber den Tumorantigenen (TDA) induziert wird. Solch immunogenen Signale können proinflammatorische Zytokine oder durch die absterbenden Tumorzellen oder die Darmflora freigesetzte Faktoren sein. Im folgenden Schritt (Schritt 2) präsentieren dendritische Zellen die aufgenommenen TDA auf MHC-I und MHC-II-Molekülen gegenüber T-Zellen, was dann (Schritt 3) zum Priming und der Aktivierung einer Effektor-T-Zell-Antwort gegen die tumorspezifischen Antigene führt, die als fremd angesehen werden. Schließlich wandern die aktivierten T-Effektorzellen zum Tumor (Schritt 4) und infiltrieren diesen (Schritt 5). Die T-Zellen erkennen und binden über die Interaktion zwischen ihrem T-Zell-Rezeptor und dem passenden, an MHC-I gebundenen Antigen spezifisch an die Tumorzellen (Schritt 6) und zerstören diese daraufhin (Schritt 7). Die Lyse der Tumorzellen führt zur Freisetzung weiterer TDA (erneut Schritt 1), was die Immunantwort zusätzlich verstärkt.

Abbildung 2-4: „Cancer-Immunity Cycle“ nach Chen und Mellman

APC: Antigen-präsentierende Zellen; CTL: zytotoxischer T-Lymphozyt, MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; TDA: Tumorantigene

Quelle: (Chen et al. 2013)

BRAF- und MEK-Inhibitoren

Onkogene Mutationen im v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (*BRAF*)-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des *RAS* / *RAF* / *MEK* / *ERK*-Signalübertragungswegs, was die Zellproliferation in Abwesenheit der für die Proliferation normalerweise notwendigen Wachstumsfaktoren auslösen kann. Dies wiederum führt zu einem unkontrollierten Wachstum der Tumorzellen (Davies et al. 2002, Lindsay et al. 2015). Etwa 40 % bis 50 % aller Patienten mit malignem Melanom wiesen eine Mutation am Codon 600 (*BRAF* V600) auf (DGHO 2014). Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (*MEK*) sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (extracellular-signal regulated kinase, *ERK*). Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist dieser Signalübertragungsweg häufig durch mutierte *BRAF*-Kinasen aktiviert, die wiederum *MEK*-Proteine aktivieren.

Eine zielgerichtete, molekulargenetisch begründete Therapie ist daher eine weitere Option zur Behandlung des malignen Melanoms, die sich in ihrer Wirkweise von Talimogen laherparepvec unterscheidet: Vemurafenib und Dabrafenib inhibieren die Serin-Threonin-Proteinkinase *BRAF* (Novartis 2015, Roche 2015a), Trametinib und Cobimetinib sind Inhibitoren der Aktivierung der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (*MEK1*) und 2 (*MEK2*) sowie deren Kinaseaktivität. Trametinib kann sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie mit Dabrafenib eingesetzt werden, Cobimetinib wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet (Roche 2015b).

Zytostatika

Zur Behandlung des malignen Melanoms sind in Deutschland auch seit vielen Jahren die alkylierenden Zytostatika Lomustin und Dacarbazin zugelassen. Sie zerstören Tumorzellen, indem sie unspezifisch die DNA- und RNA-Synthese und DNA-Reparaturmechanismen beeinträchtigen (Weiss et al. 1982, Lipomed 2014, medac 2015).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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
IMLYGIC [®] ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).	nein	16.12.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. inkl.: inklusive			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben der deutschen Fachinformation mit Stand Dezember 2015 (Amgen 2015).

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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen entsprechen der deutschen Fachinformation von IMLYGIC® ((Amgen 2015), Stand: Dezember 2015) sowie öffentlich verfügbaren Publikationen und Fachinformationen.

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. Amgen GmbH (Amgen). 2015. Fachinformation. IMLYGIC® 10⁶ / 10⁸ Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung. Stand der Information Dezember 2015.
2. Blank C., Brown I., et al. 2004. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer research* 64(3): 1140-1145.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). 2015. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Dezember 2015.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). 2016. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Mai 2016.
5. Brown S.M., MacLean A.R., et al. 1997. The Herpes Simplex Virus Virulence Factor ICP34.5 and the Cellular Protein MyD116 Complex with Proliferating Cell Nuclear Antigen through the 63-Amino-Acid Domain Conserved in ICP34.5, MyD116, and GADD34 *Journal of Virology* 71(12): 9442–9449.
6. Campadelli-Fiume G., De Giovanni C., et al. 2011. Rethinking herpes simplex virus: the way to oncolytic agents. *Rev Med Virol* 21(4): 213-226.
7. Chen D.S. & Mellman I. 2013. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39(1): 1-10.

8. Chou J. & Roizman B. 1992. The γ 134.5 gene of herpes simplex virus 1 precludes neuroblastoma cells from triggering total shutoff of protein synthesis characteristic of programmed cell death in neuronal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89: 3266-3270.
9. Davies H., Bignell G.R., et al. 2002. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417(6892): 949-954.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2014. Melanom. Leitlinie.
11. Donnelly O., Harrington K., et al. 2013. Live viruses to treat cancer. *J R Soc Med* 106(8): 310-314.
12. European Commission (EC). 2015a. UITVOERINGSBESLUIT VAN DE COMMISSIE van 16.12.2015 tot verlening van een vergunning krachtens Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad voor het in de handel brengen van "Imlygic - talimogene laherparepvec", een geneesmiddel voor menselijk gebruik. London.
13. European Commission (EC). 2015b. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 16.12.2015 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Imlygic - Talimogen laherparepvec" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. London.
14. European Medicines Agency (EMA). 2015. Press release: First oncolytic immunotherapy medicine recommended for approval.
15. Freeman G.J., Long A.J., et al. 2000. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *The Journal of experimental medicine* 192(7): 1027-1034.
16. Goldsmith K., Chen W., et al. 1998. Infected cell protein (ICP)47 enhances herpes simplex virus neurovirulence by blocking the CD8⁺ T cell response. *The Journal of experimental medicine* 187(3): 341-348.
17. Groettrup M. & Schmidtke G. 1999. Die intrazelluläre Prozessierung von Virus- und Tumorantigenen durch das Proteasom. *Schweiz Med Wochenschr* 129(44): 1660-1665.
18. Harrington K.J., Puzanov I., et al. 2015. Clinical development of talimogene laherparepvec (T-VEC): a modified herpes simplex virus type-1-derived oncolytic immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 15(12): 1389-1403.
19. He B., Chou J., et al. 1997. Suppression of the Phenotype of g134.52 Herpes Simplex Virus 1: Failure of Activated RNA-Dependent Protein Kinase To Shut Off Protein Synthesis Is Associated with a Deletion in the Domain of the α 47 Gene. *Journal of Virology* 71(8): 6049–6054.
20. Hu J.C., Coffin R.S., et al. 2006. A phase I study of OncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12(22): 6737-6747.
21. Kaufman H.L., Ruby C.E., et al. 2014. Current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma. *J Immunother Cancer* 2: 11.

22. Kohlhapp F.J. & Kaufman H.L. 2016. Molecular Pathways: Mechanism of Action for Talimogene Laherparepvec, a New Oncolytic Virus Immunotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 22(5): 1048-1054.
23. Latchman Y., Wood C.R., et al. 2001. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2(3): 261-268.
24. Lindsay C.R., Spiliopoulou P., et al. 2015. Blinded by the light: why the treatment of metastatic melanoma has created a new paradigm for the management of cancer. *Therapeutic advances in medical oncology* 7(2): 107-121.
25. Lipomed GmbH (Lipomed). 2014. Fachinformation. Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand der Information Juni 2014.
26. Liu B.L., Robinson M., et al. 2003. ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties. *Gene Ther* 10(4): 292-303.
27. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (medac). 2015. Fachinformation. Cecenu[®] 40 mg Kapsel. Stand der Information Februar 2015.
28. MSD SHARP & DOHME GMBH (MSD). 2016. Fachinformation. KEYTRUDA[®] 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Februar 2016.
29. Novartis Pharma GmbH (Novartis). 2015. Fachinformation. Tafinlar[®] 50 mg Hartkapseln / Tafinlar[®] 75 mg Hartkapseln. Stand der Information Oktober 2015.
30. Novartis Pharma GmbH (Novartis). 2016. Fachinformation. Mekinist[®] Filmtabletten. Stand der Information März 2016.
31. Pardoll D.M. 2012. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews. Cancer* 12(4): 252-264.
32. Patnaik A., Kang S.P., et al. 2015. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 21(19): 4286-4293.
33. Poppers J., Mulvey M., et al. 2000. Inhibition of PKR activation by the proline-rich RNA binding domain of the herpes simplex virus type 1 Us11 protein. *J Virol* 74(23): 11215-11221.
34. Roche Pharma AG (Roche). 2015a. Fachinformation. Zelboraf[®] 240 mg Filmtabletten. Stand der Information Oktober 2015.
35. Roche Pharma AG (Roche). 2015b. Fachinformation. Cotellic[®] 20 mg Filmtabletten. Stand der Information November 2015.
36. Simpson G.R. & Coffin R.S. 2008. Oncolytic Herpes Simplex Viruses. *Viral Therapy of Cancer* 115-137.
37. Topalian S.L., Sznol M., et al. 2014. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J. Clin. Oncol.* 32(10): 1020-1030.
38. Weiss R.B. & Issell B.F. 1982. The nitrosoureas: carmustine (BCNU) and lomustin (CCNU). *Cancer Treatment Reviews* 9: 313-330.