

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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 .....	28
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	28
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	29
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	30
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	31

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	22
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe .....	24
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	28
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	29

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Ergebnisse zum Langzeitüberleben unter Ipilimumab für 1861 Melanom-Patienten .....	9
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Therapieziels der Immunonkologie .....	10
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper) .....	13
Abbildung 2-4: Die Immuntherapie hat Eingang in die „Hallmarks of Cancer“ gefunden .....	14
Abbildung 2-5: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab (CTLA-4-inhibierender Antikörper) .....	16
Abbildung 2-6: Blockade der CTLA-4- und PD-1-Signalwege (Komplementärmechanismus) .....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
atd	arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CD	Cluster of Differentiation
CTL	Cytotoxic T-Lymphocyte
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DTIC	Dacarbazin
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinase
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierender Faktor
HSV-1	Herpes simplex-Virus Typ 1
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
Ig	Immunglobulin
IL-2	Interleukin-2
irRC	Immune related Response Criteria

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Mitogen-Activated Protein-Kinase)
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MHC	Major Histocompatibility Complex
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11024601	EU/1/15/1014/001	10 mg/ml	4 ml
11024618	EU/1/15/1014/002	10 mg/ml	10 ml

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Trotz erheblicher Fortschritte in der Krebstherapie ist die Prognose fortgeschrittener (i.S.v. nicht resezierbarer oder metastasierter) Tumorerkrankungen in der Regel infaust. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate beim fortgeschrittenen malignen Melanom unter 9 % (1). Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Union Internationale Controle le Cancer (UICC)-Stadium IV beträgt die 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, des NSCLC sowie des Nierenzellkarzinoms sind Checkpoint-Inhibitoren zugelassen und bereits teilweise in aktuellen Leitlinien berücksichtigt worden.

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 immunregulatorische Wirkung haben und damit physiologischerweise einer Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen entgegenwirken (4). Tumorzellen können den immunsuppressiven Effekt der Immun-Checkpoints verstärken (5). Immunonkologische Wirkstoffe greifen nun in diese Signalwege ein, indem sie die Aktivität bzw. Aktivierbarkeit der Immun-Checkpoints modulieren. Sie können so die „Immunbremse“ lösen und auf diesem Weg das Immunsystem im Kampf gegen den Tumor aktivieren (4, 6). Daher werden sie auch als „Checkpoint-Modifiers“ bezeichnet.



Immunonkologische Wirkstoffe zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms wie das bereits seit 2011 in der EU zugelassene Ipilimumab (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4)-Checkpoint-Inhibitor) oder das seit 2015 in der EU zugelassene Nivolumab (Programmed Death-1 (PD-1)-Checkpoint-Inhibitor) greifen über eine kompetitive Blockade an den Rezeptoren CTLA-4 bzw. PD-1 an. Durch die Blockade der entsprechenden Signalwege wird die Hemmung der Immunantwort verhindert (5).

Dieser immunonkologische Ansatz auf Basis von Checkpoint-Inhibitoren ist dabei von anderen Immuntherapien zu unterscheiden. Immunonkologische Wirkstoffe modulieren aktiv und antigenunabhängig die Immunantwort (7). Demgegenüber stehen andere immuntherapeutische Ansätze mit (a) Vakzinen, die aktiv und antigenabhängig das Immunsystem beeinflussen, (b) mit Zytokinen, die eine Immunantwort verstärken können sowie (c) passive immuntherapeutische Ansätze mit monoklonalen Antikörpern und (d) solche durch adoptiven Zelltransfer (8).

Ipilimumab, der erste zugelassene Checkpoint-Inhibitor, konnte erstmalig bei Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben gegenüber dem damaligen Therapiestandard Dacarbazin (DTIC) zeigen (9, 10).

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 (11): Zwischen dem 3. und 9. Jahr nach Beginn der immunonkologischen Therapie mit Ipilimumab verharrt dieses Plateau bei 22 % überlebenden Patienten (**Abbildung 2-1**).

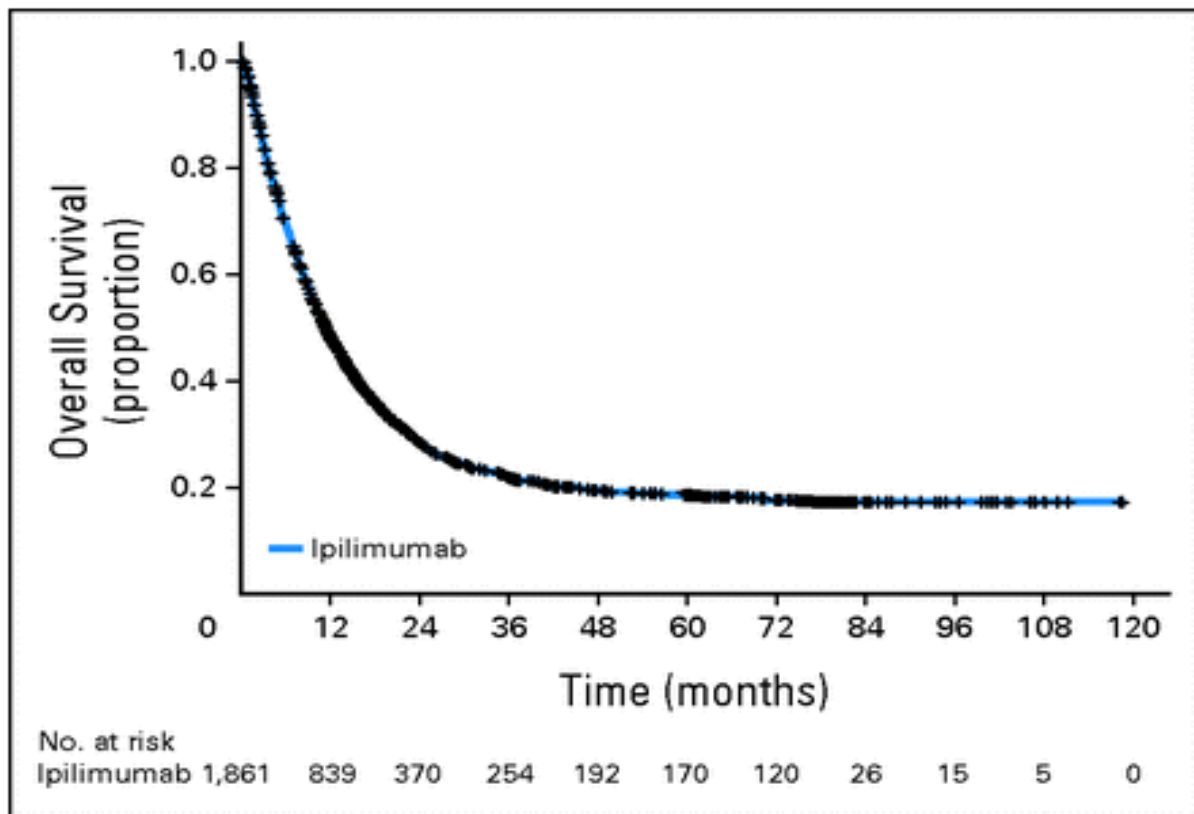


Abbildung 2-1: Ergebnisse zum Langzeitüberleben unter Ipilimumab für 1861 Melanom-Patienten

Quelle: Schadendorf et al. 2015 (11)

Das Therapieziel der neuen immunonkologischen Behandlungsmethoden ist, indikationsübergreifend genau diese Plateaubildung zu verbessern, die für die Chance auf Langzeitüberleben steht. Auch für Nivolumab zeigen Phase-I-Daten aus der Studie CA209-003 ein solches Plateau (12), während für die Kombination mit Ipilimumab aufgrund des noch nicht abgeschlossenen Follow-Ups OS-Langzeitdaten jenseits von 2 Jahren noch ausstehen.

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

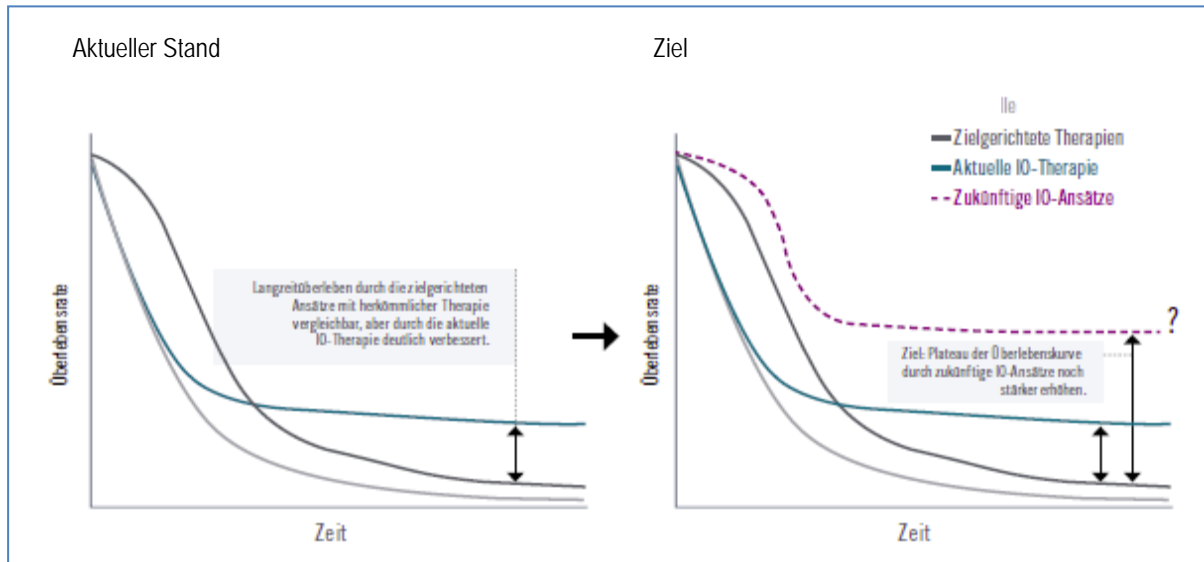


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Therapieziels der Immunonkologie

Quelle: Modifiziert nach Ribas et al. 2012 (13) und Drake 2012 (14)

Aufgrund der bereits erzielten Erfolge und weiterer Fortschritte in der Immunonkologie wird die Rolle der Checkpoint-Inhibitoren als neue Säule in der Krebstherapie in verschiedenen Tumorerkrankungen bereits deutlich und findet Anerkennung in der Fachwelt (4). 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 (15). Vom European Journal of Cancer wurden die Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Antikörper als Medikament des Jahres gekürt (16).

### 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 (17).

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

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- B-Zellen sind für die Produktion der Antikörper zuständig.
- T-Killerzellen (CD8-positiv), auch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) genannt, erkennen und zerstören Tumorzellen oder infizierte Zellen (19).
- 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 (20).
- 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 in den Tumor infiltrieren und sind so in der Lage, Tumorzellen zu zerstören (21).

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 (22). Die Regulation aktivierter T-Zellen erfolgt maßgeblich durch Checkpoint-Moleküle (23).

Trotz dieser effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen (24, 25): 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 (26). 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 gestärkt bzw. wieder hergestellt.

Dieser Ansatz ist 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 fortgeschrittenen malignen Melanom oder dem NSCLC (7, 27) – vielversprechend. Die Heterogenität innerhalb eines Tumors kann 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 durch neu gebildete Proteine die Erkennung durch das Immunsystem bzw. die immunonkologische Therapie erleichtern (28, 29).

### **Wirkmechanismus von Nivolumab**

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den "Programmed Death"-1-(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 (30).

Der PD-1-Rezeptor zählt wie der CTLA-4-Rezeptor mit seinen Liganden zu den Checkpoints des Immunsystems, die eine Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen verhindern sollen (6, 31). 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 (6).

Nivolumab wirkt dabei der negativ regulierenden Hemmung durch PD-L1 über den PD-1-Rezeptor entgegen und unterstützt so die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen (32). Dieser Wirkmechanismus ist in Abbildung 2-3 illustriert.

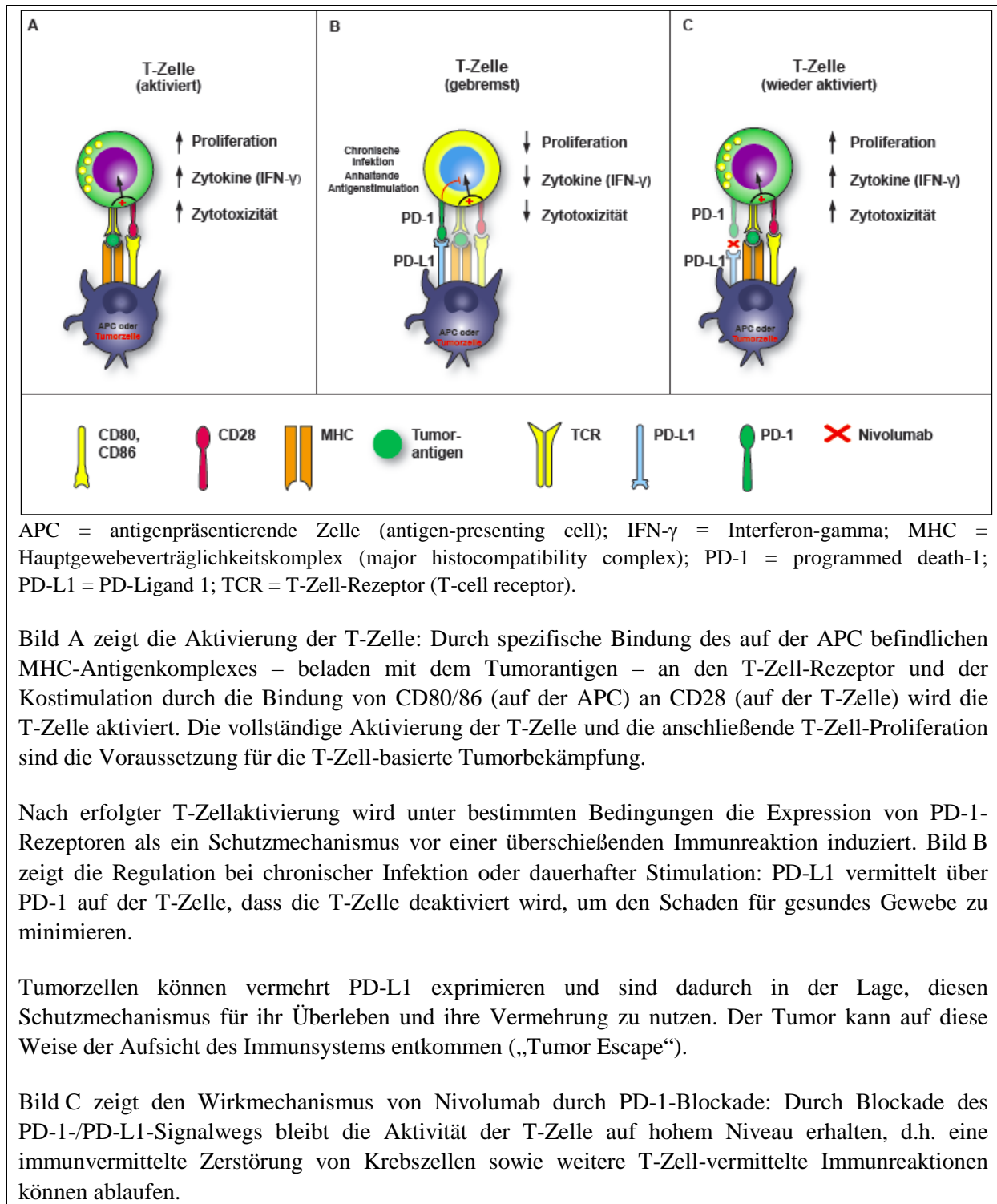


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

Quelle: Modifiziert nach McDermott et al. 2013 (32)

## Wirkmechanismus von Ipilimumab

Das Immunonkologikum Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der die spezifische, zelluläre Immunabwehr des Körpers und damit den physiologischen Eliminierungsprozess von Krebszellen verstärkt. Vermittelt wird dies durch die therapeutische Blockade von CTLA-4 auf aktivierten T-Lymphozyten (33). Hierdurch wird die eigentlich inhibitorische Signalvermittlung über CTLA-4 verhindert. So kann der Inaktivierung der gegen den Tumor gerichteten Lymphozyten entgegen gewirkt werden. Darüberhinaus trägt auch die selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen durch Ipilimumab zur Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen bei (für Details zum Wirkmechanismus, s.u.).

Die Tumorbekämpfung durch Ipilimumab erfolgt somit indirekt, indem der erworbene zelluläre immunologische Schutzmechanismus bei erfolgter Tumorantigenerkennung verstärkt wird und auf diese Weise die antitumorale Wirksamkeit verstärkt entfaltet werden kann. Therapeutischer Ansatzpunkt ist die Modulation eines entscheidenden Schlüssel-moleküls der antitumoralen T-lymphozytären Immunantwort des Patienten.

Mit der Zulassung von Ipilimumab am 13.07.2011 stand für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasiertem) Melanom, die zuvor eine Therapie erhalten haben, erstmalig eine immunonkologische Substanz zur Verfügung, die den therapeutischen Ansatz der Immuntherapie bestätigt hat. Noch im selben Jahr hat dieser immunonkologische Therapieansatz Eingang in die sogenannten „Hallmarks of Cancer“ gefunden (34). Diese beschreiben bekannte „Überlebensstrategien“ von Tumoren und die entsprechenden therapeutischen Ansätze, diese zu durchbrechen (siehe Abbildung 2-4).



Abbildung 2-4: Die Immuntherapie hat Eingang in die „Hallmarks of Cancer“ gefunden

Quelle: Hanahan et al. 2011 (34)

### Aktivierungsmechanismus von T-Lymphozyten

Die T-Lymphozyten spielen eine Hauptrolle bei der zellulären Immunantwort und haben dabei u.a. die Aufgabe, fremde oder entartete Zellen zu eliminieren. Sie erkennen diese Zielzellen anhand spezifischer, körperfremder Oberflächenmoleküle (Fremdantigene; z.B. Tumorantigene), die ihnen von antigenpräsentierenden Zellen (Antigen-Presenting Cells, APC) über den sogenannten Hauptgewebsverträglichkeitskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) präsentiert werden. Auf Basis dieses Wechselspiels zwischen APC und T-Lymphozyt führt eine Fremd-/Tumorantigenerkennung zur Proliferation (Vermehrung) einer auf dieses Antigen spezialisierten Lymphozytenpopulation. Einmal durch diesen Vorgang aktiviert, zirkulieren die Lymphozyten in großen Mengen im Blut, erkennen „ihre“ Zielzellen am spezifischen Antigen und sind so in der Lage, den Tumor zu infiltrieren und Tumorzellen zu zerstören (21).

Zur Aktivierung der T-Lymphozyten ist neben der Bindung des Tumorantigens, das von APC über die MHC-Moleküle präsentiert wird, an den T-Zell-Rezeptor ein weiteres co-stimulatorisches Signal erforderlich: Dies wird durch die Bindung eines auf der Oberfläche der T-Lymphozyten befindlichen Co-Rezeptors (CD28) an den B7-Komplex (CD80/86) der APC vermittelt. Nun vollständig aktiviert, kommt es zur Proliferation und Migration des Antigen-spezifischen T-Zell-Klons in die Peripherie.

Zum Schutz vor einer überschießenden Immunreaktion wird innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach vollständiger Aktivierung der T-Zelle das Molekül CTLA-4 aus dem Zellinneren an die Oberfläche transportiert (sogenannte Expression) und nach außen präsentiert. CTLA-4 kann, ebenso wie CD28, das B7-Molekül der APC als Liganden binden; dies allerdings mit ca. 20-fach höherer Affinität zum B7-Komplex als CD28. Auf diese Weise ist CTLA-4 als inhibitorisches Regulationsmolekül in der Lage, CD28 aus seiner Bindung mit dem B7-Komplex zu verdrängen und es selbst zu binden (35-37) und durch die Blockade dieses obligaten Co-Stimulus eine vollständige T-Zell-Aktivierung zu verhindern.

### Blockade von CTLA-4 durch Ipilimumab führt indirekt zur T-Zell-Aktivierung

Ipilimumab ist ein blockierender, spezifischer Antikörper gegen CTLA-4 und ermöglicht die länger anhaltende Bindung des obligaten Co-Stimulus einer T-Zell-Aktivierung CD28 an den B7-Komplex der APC. Dies gilt auch bei Expression von CTLA-4, wodurch die Stimulation und Proliferation aktivierter antigenspezifischer T-Lymphozyten aufrecht erhalten wird (35, 38). Darüberhinaus trägt auch die selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen durch Ipilimumab zur Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen bei.



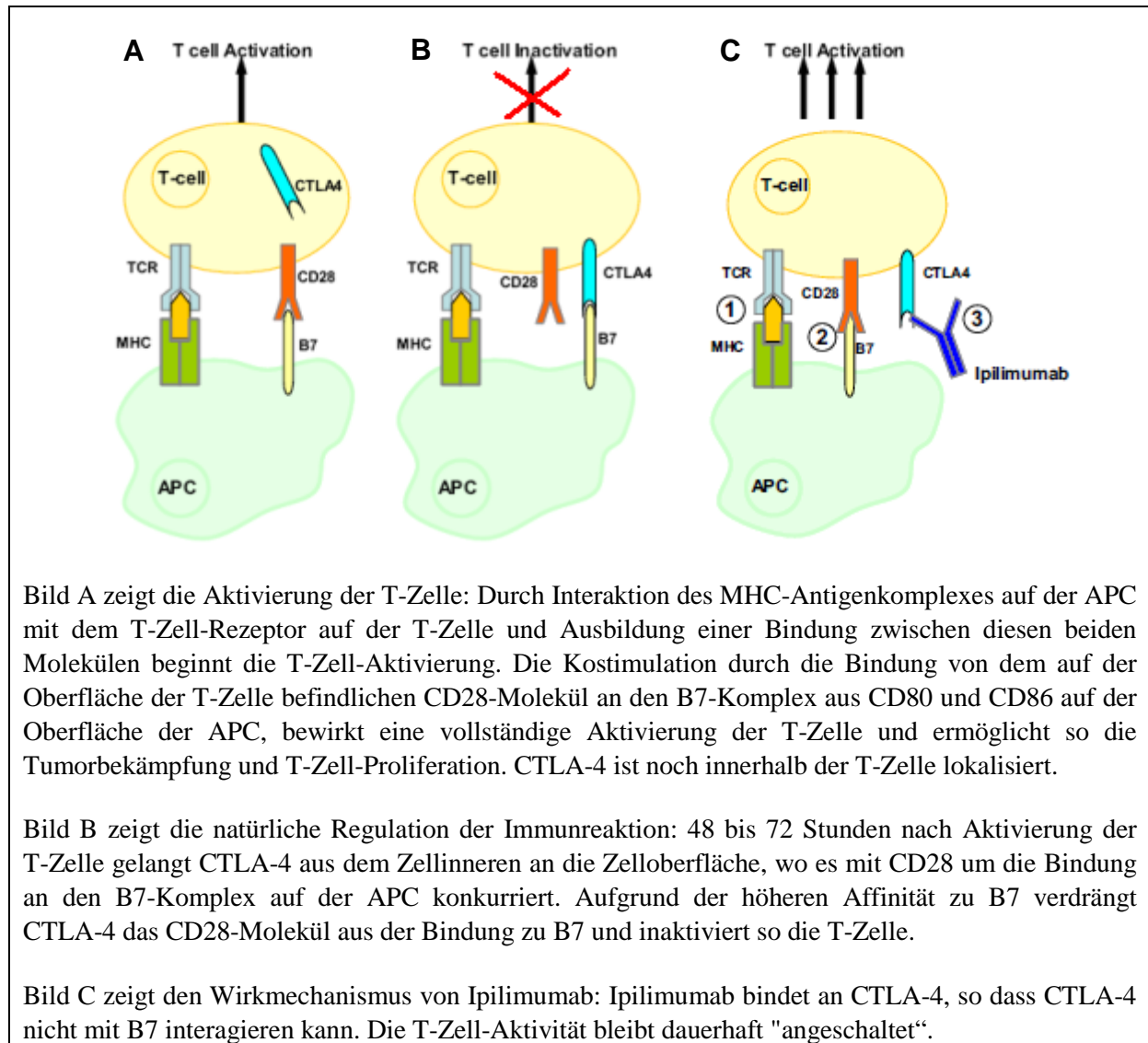


Abbildung 2-5: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab (CTLA-4-inhibierender Antikörper)

Quelle: Adaptiert nach Kaehler et al. 2010 (38)

### Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab – Komplementärer und nicht redundanter Wirkmechanismus

Bei Kombination von Nivolumab (Anti-PD-1-Antikörper) mit Ipilimumab (Anti-CTLA-4-Antikörper) ist von einem synergistischen Effekt auf die Immunantwort und die körpereigene Krebsabwehr auszugehen. In klinischen Studien zeigte sich nach einem medianen Follow-up von rund 12 Monaten bei der Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom eine Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) nach den RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien (39), die mit 57,6 % signifikant höher war als unter der jeweiligen Monotherapie mit Nivolumab (43,7 %) oder Ipilimumab (19,0 %) (40, 41).

Dieser synergistische Effekt beruht auf komplementären und nicht redundanten Mechanismen. So laufen die CTLA-4- und PD-1-Signalweg-Blockaden in verschiedenen Phasen der zellulären Immunantwort an unterschiedlichen Stellen im Körper ab. Die Blockade des CTLA-4-Signalweges verhindert eine frühe Inaktivierung von T-Zellen nach dem „Priming in den Lymphknoten“. Die Blockade des PD-1-Signalweges entfaltet ihre Wirkung in einer späteren Phase der Immunantwort direkt am Tumor und unterstützt so die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen (6, 32, 42, 43). Der komplementäre und nicht redundante Wirkmechanismus der Kombination eines Anti-PD-1-Antikörpers (Nivolumab) mit einem Anti-CTLA-4-Antikörper (Ipilimumab) ist in Abbildung 2-6 dargestellt.

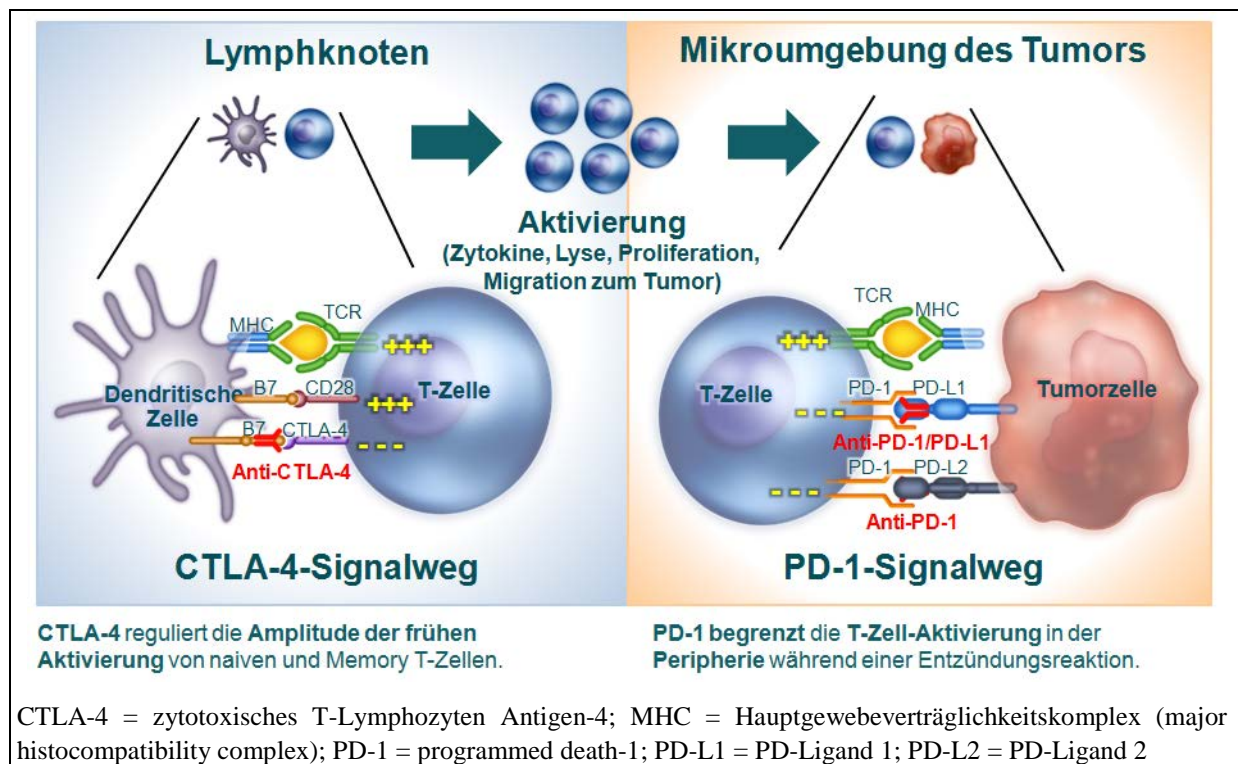


Abbildung 2-6: Blockade der CTLA-4- und PD-1-Signalwege (Komplementärmechanismus)

Quelle: Adaptiert nach Wolckok et al. 2013 (43)

### Klinische Relevanz des Immunbiomarkers PD-L1 bei Nivolumab

Obwohl der Wirkmechanismus von Nivolumab einen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Therapie und dem Nachweis einer PD-L1-Expression auf Tumorzellen nahelegt, haben die bisherigen klinischen Studien zu Nivolumab kein einheitliches Bild gezeichnet. 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 v-Raf murine sarcoma viral oncogen homolog B (BRAF), Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) oder Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) – die als ja/nein Regel entweder vorhanden, oder nicht vorhanden sind – abgegrenzt werden (44-46). Bei PD-L1 handelt es sich um einen induzierbaren Immunbiomarker mit dynamischer Expression, der intra- und intertumoral heterogen ausgeprägt wird. D.h. zum einen kann sich die Expression über die Zeit verändern und zum anderen können innerhalb eines Tumors Areale mit unterschiedlich starker PD-L1-Expression auftreten (47-49). 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 messbarem PD-L1-Expressionslevel auf den Tumorzellen sein (50, 51).

Derzeit ist die immunhistochemische Färbung die gebräuchlichste Methode, um die Expression von PD-L1 zu bestimmen (48). In den Studien des pharmazeutischen Unternehmers Bristol-Myers Squibb (B-MS) wird zum immunhistochemischen Nachweis der PD-L1-Expression auf Tumorzellen der diagnostische Antikörperklon 28-8 verwendet (52, 53).

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

In den Phase-III-Studien zum fortgeschrittenen malignen Melanom, NSCLC mit plattenepithelialer Histologie und fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, konnte keine eindeutige Korrelation zwischen dem Expressionsstatus von PD-L1 auf den Tumorzellen und einem Therapievorteil des individuellen Patienten von Nivolumab nachgewiesen werden. Es zeigte sich allerdings, daß auf der Ebene des Patientenkollektivs PD-L1-Expression und Therapievorteil statistisch positiv korreliert sind (54-59).

Beim NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie zeigte sich eine höhere Effektivität der Nivolumab-Therapie bei Patienten mit einem hohen Anteil an PD-L1-bildenden Tumorzellen (60, 61). Ebenso scheinen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und einem niedrigen Anteil an PD-L1-bildenden Tumorzellen, für die eine Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab infrage kommt, im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie beim progressionsfreien Überleben besonders gut von dieser Kombinationstherapie zu profitieren (30, 40, 41).

Im Gegensatz zu binären Biomarkern wie Treibermutationen oder Translokationen sollte PD-L1 als Immunbiomarker grundsätzlich nicht als alleiniges Kriterium für eine

Therapieentscheidung herangezogen werden. Informationen zum PD-L1 Status können in bestimmten Tumorentitäten und -histologien nur zusätzliche, behandlungsrelevante Informationen liefern. Eine Therapieentscheidung sollte in der klinischen Gesamtschau patientenindividuell getroffen werden.

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

Die Effektivität systemischer Tumortherapien wird vor allem an Ansprechrate, medianem Überleben und Gesamtüberleben gemessen. Zur Beurteilung des Ansprechens werden die RECIST-Kriterien herangezogen (39). Aufgrund des Wirkmechanismus können sich jedoch Muster und Kinetik des klinischen Ansprechens einer immunonkologischen Substanz wie Ipilimumab sowie Nivolumab grundlegend von den Behandlungsansätzen mit Chemotherapien oder zielgerichteten 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 (62).

Bei der Immunonkologie zeigt sich oft ein Ansprechen, das den konventionellen Kriterien nach RECIST entspricht. In einigen Fällen werden jedoch besondere Ansprechmuster beobachtet: Dem klinischen Ansprechen auf einen Checkpoint-Inhibitor kann zunächst ein scheinbares oder tatsächliches Fortschreiten der Erkrankung wie z.B. das Wachstum von Tumorfokales oder sogar Auftreten neuer Läsionen vorausgehen (62). 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 (62) und Nivolumab (6) 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 (62). 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 (62).

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 (63). 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 B-MS diese Effektivitätsmaße für die Bewertung der Immunonkologie in Zukunft durch andere Maße ergänzt werden (64, 65): n-Überlebensraten (1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahresüberlebensraten etc.) und Hazard Ratios auf Basis stückweise proportionaler Hazards oder Landmarkanalysen (66) 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 (67, 68), bestimmt bei zielgerichteten Therapien neben anderen wirkstoffvermittelten Effekten die jeweils geblockte Zielstruktur maßgeblich das Nebenwirkungsprofil; so stehen beispielsweise bei Tyrosinkinase-Inhibitoren im Indikationsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms kutane, neoplastische und gastrointestinale Nebenwirkungen im Vordergrund (69, 70). 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 in Kombination mit Ipilimumab 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 in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Modul 4 E.

Beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen unter Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sieht die Fachinformation gezielte und in der Regel effektive Behandlungsmaßnahmen vor (30). Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen umfasst häufig die Gabe von Kortikosteroiden und eine vorübergehende oder anhaltende Unterbrechung der Therapie mit Nivolumab bzw. das Absetzen oder Aufschieben von Dosen bei Ipilimumab. Die einzelnen Maßnahmen zur sicheren Anwendung von Nivolumab werden in Modul 3 E (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 von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen sind die folgenden Wirkstoffe zugelassen:

- Cobimetinib: in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (71)
- Dabrafenib: als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (69)
- Dacarbazin: zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms (72)
- Ipilimumab: zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen (33)
- Lomustin: in Kombinationstherapie u.a. bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) (73)
- Nivolumab: als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms (30)
- Pembrolizumab: als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen (74)
- Talimogen laherparepvec: 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 (75)
- Trametinib: als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (76)
- Vemurafenib: als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (70)

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

Pharmakotherapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor	Noch nicht zugewiesen	Cobimetinib	Cotellic®	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) (71).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor	L01XE23	Dabrafenib	Tafinlar®	Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) (69).
Anti-neoplastische Mittel, Alkylanzien	L01AX04	Dacarbazin	Detimedac®	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms (72).
Anti-neoplastische Mittel, monoklonale Antikörper	L01XC11	Ipilimumab	Yervoy®	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert (33).
Anti-neoplastische Mittel, Nitrosostoffderivat	L01AD02	Lomustin	Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt u. a. bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) (73).
Anti-neoplastische Mittel, monoklonale Antikörper	L01XC17	Nivolumab	Opdivo®	OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.  Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) (30).
Anti-neoplastische Mittel, monoklonale Antikörper	L01XC18	Pembrolizumab	KEYTRUDA®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt (74).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmakotherapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische und immunmodulierende Mittel	Noch nicht zugewiesen	Talimogen laherparepvec	Imlygic®	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 Abschnitte 4.4 und 5.1) (75).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor	L01XE25	Trametinib	Mekinist®	Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt 5.1) (76).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor	L01XE15	Vemurafenib	Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1) (70).

### Wirkmechanismen

Die anti-tumorale Wirkung der Kombinationstherapie mit den Immunonkologika Nivolumab und Ipilimumab erfolgt durch Blockade des PD-1-/PD-L1- sowie des CTLA-4-Signalwegs wie in Abschnitt 2.1.2 geschildert. Der Wirkmechanismus von Nivolumab und von Ipilimumab unterscheidet sich damit grundlegend vom Wirkmechanismus fast aller anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe. Nur der kürzlich zugelassene Wirkstoff Pembrolizumab wirkt wie Nivolumab ebenfalls über eine Blockade des PD-1-/PD-L1-Signalwegs. Die Wirkmechanismen der anderen Wirkstoffe werden im Folgenden substanzspezifisch erläutert.

In Tabelle 2-4 werden die Wirkmechanismen der Substanzen, die zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen zugelassen sind, dargestellt.



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Proteinkinase-Inhibitoren	Cobimetinib	<p>Cobimetinib ist ein reversibler, selektiver, allosterischer oral verfügbarer Inhibitor, der den Mitogen-aktivierten-Proteinkinase-Weg (MAPK) blockiert, indem er gezielt die Mitogen-aktivierten Signal regulierten Kinasen (MEK) 1 und MEK2 angreift, was zu einer Hemmung der Phosphorylierung der extrazellulären Signal regulierten Kinasen (ERK) 1 und ERK2 führt. Durch die Inhibition der MEK1/2 Signalkette blockiert Cobimetinib die durch den MAPK-Stoffwechselweg induzierte Zellproliferation.</p> <p>In den präklinischen Modellen zeigte die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib, dass das gleichzeitige Angreifen von mutierten BRAF-V600-Proteinen und MEKProteinen in Melanom-Zellen dazu führt, dass die Kombination der beiden Arzneimittel die Reaktivierung des MAPK-Weges durch MEK1/2 hemmt, was wiederum zu einer stärkeren Hemmung der intrazellulären Signalgebung und geringerer Tumorzellproliferation führt (71).</p>
Proteinkinase-Inhibitoren	Dabrafenib	<p>Dabrafenib ist ein Inhibitor von RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungswegs. BRAF-Mutationen wurden sehr häufig bei spezifischen Tumoren identifiziert, einschließlich bei ungefähr 50 % der Melanome. V600E ist die am häufigsten beobachtete BRAF-Mutation, die für ungefähr 90 % aller BRAF-Mutationen, die bei Melanomen gesehen wurden, steht. Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist (69).</p>
Zytostatika	Dacarbazin	<p>Dacarbazin ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer zellzyklusphasenunspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNS-Synthese. Ein alkylierender Effekt wurde ebenfalls nachgewiesen und weitere zytostatische Wirkmechanismen können bei Dacarbazin zugrunde liegen.</p> <p>Dacarbazin selbst wird als unwirksam angesehen, es wird jedoch durch mikrosomale N-Demethylierung rasch abgebaut zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation, dem die alkylierenden Effekte zugeschrieben werden (72).</p>
Zytostatika	Lomustin	<p>Lomustin ist ein zytostatisch wirksames Nitrosoharnstoffderivat aus der Reihe der alkylierenden Substanzen. Der Cecenu-Wirkstoff Lomustin zerfällt unter physiologischen Bedingungen in ein Alkyldiazohydroxid und ein Alkylisocyanat. Ersteres wirkt alkylierend auf die Cytosin- und Guaninmoleküle der DNS und führt zu DNS-Zwischenstrangvernetzungen. Das Alkylisocyanat reagiert unter Carbamoylierung mit zelleigenen Proteinen (73).</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Monoklonale Antikörper (Immun-onkologikum)	Ipilimumab	CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der T-Zell-Aktivität. Ipilimumab ist ein CTLA-4-Immun-Checkpoint-Inhibitor, 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. Eine CTLA-4-Blockade kann auch zu einer Reduzierung der regulatorischen T-Zellfunktion führen, was wiederum eine Erhöhung der Anti-Tumor-Immunantwort bewirken kann. Ipilimumab kann durch selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen in der Tumorumgebung das Verhältnis von intratumoralen T-Effektorzellen zu regulatorischen T-Zellen erhöhen, was das Absterben von Tumorzellen begünstigt (33).
Monoklonale Antikörper (Immun-onkologikum)	Nivolumab	Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den „Programmed Death“-1- (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. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums. Die Kombination einer Nivolumab (anti-PD-1) und Ipilimumab (anti-CTLA-4) – vermittelten Hemmung resultiert in einer verbesserten Anti-Tumor-Aktivität beim metastasierten Melanom. In genidentischen Mausmodellen führte die duale Blockade von PD-1 und CTLA-4 zu synergistischer Tumoraktivität (30).
Monoklonale Antikörper (Immun-onkologikum)	Pembrolizumab	KEYTRUDA ist ein Antikörper, der an den „Programmed death-1“(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. KEYTRUDA verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigenpräsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (74).
Immunmodulierende Mittel	Talimogen laherparepvec	Talimogen laherparepvec ist eine onkolytische Immuntherapie, die sich von Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) ableitet. Talimogen laherparepvec wurde verändert, um innerhalb von Tumoren zu replizieren und das immunstimulierende Protein humaner Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierender Faktor (GM-CSF) zu produzieren. Talimogen laherparepvec bewirkt das Absterben von Tumorzellen und die Freisetzung von Antigenen, die von Tumorzellen ab stammen. Es wird angenommen, dass es zusammen mit GM-CSF eine systemische Antitumor-Immunantwort und eine Effektor-T-Zell-Antwort fördert. Mäuse mit einer vollständigen Rückbildung der Primartumoren nach der Behandlung waren resistent gegenüber einer nachfolgenden Tumor-Reexposition (75)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Proteinkinase-Inhibitoren	Trametinib	Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK). Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist dieser Signalübertragungsweg häufig aktiviert durch mutierte BRAF-Formen, die MEK aktivieren. Trametinib hemmt die Aktivierung von MEK durch BRAF und inhibiert die Aktivität der MEK-Kinasen. Trametinib hemmt das Wachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAFV600-Mutation und zeigt Antitumorwirkungen in Melanom-Tiermodellen mit der BRAFV600-Mutation. (76).
Proteinkinase-Inhibitoren	Vemurafenib	Vemurafenib ist Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase. Mutationen des BRAF-Gens führen zu einer konstitutiven Aktivierung von BRAF-Proteinen, was die Zellproliferation ohne die Anwesenheit assoziierter Wachstumsfaktoren auslösen kann. Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Vemurafenib ein potenter Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Kodon 600 ist (70).

Zytostatika

Die Alkylanzien DTIC sowie Lomustin greifen unspezifisch in Stoffwechsel- oder Zellteilungsvorgänge ein und hemmen so das Zellwachstum.

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 Cobimetinib, Dabrafenib, Trametinib und Vemurafenib hemmen gezielt diese Signalkaskade und damit die unkontrollierte Zellproliferation.

Onkolytische Immuntherapie

Talimogen laherparepvec bewirkt das Absterben von Tumorzellen und die Freisetzung von Antigenen, die von Tumorzellen abstammen. Es wird angenommen, dass es zusammen mit dem Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierendem Faktor (GM-CSF) eine systemische Antitumor-Immunantwort und eine Effektor-T-Zell-Antwort fördert (75).

Monoklonale Antikörper

Die anti-tumorale Wirkung des Checkpoint-Inhibitors Ipilimumab erfolgt ebenfalls indirekt über das Immunsystem, und zwar durch Blockade des inhibitorischen Signals von CTLA-4 auf T-Zellen. Die Angriffspunkte von Ipilimumab und Nivolumab bzw. Pembrolizumab sind somit unterschiedlich: Während Ipilimumab eine allgemeine Aktivierung der T-Zell-

vermittelten spezifischen Immunantwort („priming“) verstärkt bzw. verlängert, wirken Nivolumab und Pembrolizumab über die spezifische Blockade eines speziellen Escape-Mechanismus auf T-Zellen, dem PD-1-Checkpoint. Beide Ansätze zielen auf eine indirekte Tumorbekämpfung über die Unterstützung der zytotoxischen T-Zell-Aktivität. Erste Daten zeigen, dass diese Effekte synergistisch wirken können (40, 41, 43, 77).

***In Deutschland im Anwendungsgebiet eingesetzte, aber im Indikationsgebiet 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 der DNA (78).

**Paclitaxel** ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff. Zunächst fördert er die Bildung von Mikrotubuli, hemmt dann aber ihre Depolymerisation. Darüber wird die normale dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes gehemmt, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist (79).

**Temozolomid** ist ein zytotoxisches Triazen, das bei physiologischem pH-Wert in seine Wirkform Monomethyl-triazeno-imidazol-carboxamid umgewandelt wird. Dessen Zytotoxizität wird hauptsächlich auf Alkylierung zurückgeführt (80).

**Fotemustin** ist in Deutschland nicht im Verkehr und muss im Einzelfall importiert werden. Fotemustin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Nitrosoharnstoffe mit alkylierender und carbamoylierender Wirkung, das experimentell ein breites anti-tumorales Wirkspektrum besitzt. Aufgrund seiner hohen Lipophilie überwindet Fotemustin die Blut-Hirn-Schranke und findet daher bei der Behandlung von Hirnmetastasen Anwendung (81).

**Interleukin-2 (IL-2)** wirkt immunregulatorisch und ist die erste Immuntherapie, die von der Food and Drug Administration (FDA) in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) zugelassen wurde. Es ist nicht abschließend geklärt, über welchen Mechanismus die IL-2-vermittelte Immunstimulation zur anti-tumoralen Aktivität führt (82). IL-2 ist in Deutschland nicht für die systemische Behandlung des malignen Melanoms zugelassen und ist gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 17.12.2009 nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig (83).

## 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 <sup>a</sup>
OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) <sup>b</sup> .	nein	11. Mai 2016	E
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO<sup>®</sup> (Stand: Mai 2016 (30)) zu entnehmen.</p>			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation Opdivo<sup>®</sup> mit Stand vom Mai 2016 (30).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert (84).	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 (85). Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO <sup>®</sup> mit Beschluss der Europäischen Kommission <sup>a</sup> : OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert (84).	20. Juli 2015  28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert (30).	04. April 2016
OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert <sup>b</sup> (30).	04. April 2016
a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet. b: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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 der deutschen Fachinformation Opdivo<sup>®</sup> mit Stand Mai 2016 (30) bzw. vom Oktober 2015 (84) und der deutschen Fachinformation Nivolumab BMS mit Stand vom Juli 2015 (85).

## **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 zu den Produkten Nivolumab und Ipilimumab wurden den deutschen Fachinformationen von Opdivo<sup>®</sup> und Yervoy<sup>®</sup> entnommen.

### **Abschnitt 2.1.2**

Informationen zum Wirkmechanismus von Nivolumab wurden der Fachinformation von Opdivo<sup>®</sup> sowie verschiedenen Publikationen zu Mechanismen der T-Zell-Aktivierung und der Rolle des PD-1/PD-L1-Signalweges entnommen. Informationen zum Wirkmechanismus von Ipilimumab wurden der Fachinformation von Yervoy<sup>®</sup> sowie verschiedenen Publikationen zu Mechanismen der T-Zell-Aktivierung und der Rolle des CTLA-4-Signalweges entnommen ebenso wie Informationen zum Wirkmechanismus der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab. Die berücksichtigten Publikationen wurden mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

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

Empfohlene Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden der aktuellen Version der S3-Leitlinie (Version 1.1 – Februar 2013 (86)) sowie der Konsultationsfassung der aktualisierten S3-Leitlinie zum „Malignen Melanom“ (Version 2.0 – April 2016 (87)) entnommen, die vom Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Krebshilfe e.V. herausgegeben wurden. Die noch gültige Version der S3-Leitlinie ist grundsätzlich eine hochwertige evidenzbasierte Quelle für die Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland, stellt allerdings aufgrund der neuen

Therapieoptionen seit 2013 nicht den aktuellen Stand der Behandlungsempfehlungen dar. Daher wurde die Konsultationsfassung der aktualisierten S3-Leitlinie ebenfalls als Quelle herangezogen.

Im Rahmen einer Leitlinienrecherche nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom in nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurden weiterhin die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) und die Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) identifiziert.

Zusätzlich wurden Beschlüsse des G-BA zum „Off-Label-Use“ überprüft.

### **Abschnitt 2.2**

Die Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, beruhen auf der deutschen Fachinformation Opdivo<sup>®</sup> mit Stand vom Mai 2016. Die Informationen zu den weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten des zu bewertenden Arzneimittels beruhen auf den deutschen Fachinformationen Opdivo<sup>®</sup> mit Stand vom Mai 2016 (30) bzw. Oktober 2015 (84) und der deutschen Fachinformation Nivolumab BMS mit Stand vom Juli 2015 (85).

## **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. Maio M, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, Garbe C, Testori A, et al., editors. Survival analysis with 5 years of follow-up in a phase III study of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma. European Cancer Congress 2013 Sep 27-Oct 1, 2013; Amsterdam.
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](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. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. The Journal of experimental medicine. 2012;209(2):201-9.
5. 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.
6. 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.



7. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015;161(2):205-14.
8. American Cancer Society. *Cancer Immunotherapie*. 2015.
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(8):711-23.
10. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(7):2039-47.
11. 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.
12. Hodi FS. Durable, Long-term Survival in Previously Treated Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Monotherapy in a Phase I Trial; AACR 2016 Annual Meeting (Abstract CT001); Study CA209-003 5-yr OS; 17.04.2016. 2016.
13. 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.
14. Drake CG. Combination immunotherapy approaches. *Annals of oncology*. 2012;23 Suppl 8:viii41-6.
15. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science*. 2013;342(6165):1432-3.
16. 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.
17. Finn OJ. Cancer immunology. *The New England journal of medicine*. 2008;358(25):2704-15.
18. Rosenberg SA. Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. *Science translational medicine*. 2012;4(127):127ps8.
19. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature reviews Cancer*. 2006;6(1):24-37.
20. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112(5):1557-69.
21. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature immunology*. 2013;14(10):1014-22.
22. 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.
23. Driessens G, Kline J, Gajewski TF. Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity. *Immunological reviews*. 2009;229(1):126-44.
24. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
25. 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.

26. 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):233-7.
27. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*. 2013;501(7467):338-45.
28. 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.
29. 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.
30. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2016. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
31. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Advances in immunology*. 2006;90:297-339.
32. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer medicine*. 2013;2(5):662-73.
33. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember 2015. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
34. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
35. Harris NL, Ronchese F. The role of B7 costimulation in T-cell immunity. *Immunology and cell biology*. 1999;77(4):304-11.
36. Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S, Hodi FS, Ibrahim R, Anderson A, et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(18):1388-97.
37. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, et al. Pillars article: CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*. 1994. 1: 405-413. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2011;187(7):3466-74.
38. Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Seminars in oncology*. 2010;37(5):485-98.
39. 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.
40. Larkin JMG, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(1):23-34.
41. Larkin JMG, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma; Supplementary Appendix. *The New England journal of medicine*. 2015;373(1):23-34.
42. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5300-9.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

43. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122-33.
44. 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; quiz 93.
45. 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.
46. 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.
47. Anitei MG, Zeitoun G, Mlecnik B, Marliot F, Haicheur N, Todosi AM, et al. Prognostic and predictive values of the immunoscore in patients with rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(7):1891-9.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(6):467-77.
52. Dako. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Interpretation Manual: US Version 2015. Available from: [http://www.dako.com/us/29111\\_pd-11-ihc-28-8-interpretation-manual.pdf](http://www.dako.com/us/29111_pd-11-ihc-28-8-interpretation-manual.pdf).
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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; Protocol. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
57. 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

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2013;1:18.
65. 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.
66. 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.
67. 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](http://www.fachinfo.de).
68. Lipomed. Fachinformation DACARBAZIN LIPOMED; Stand: Juni 2014. Weil/Rhein: Lipomed GmbH; 2014. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
69. Novartis. Fachinformation TAFINLAR 50 mg/75 mg Hartkapseln; Stand: Oktober 2015. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
70. Roche. Fachinformation ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: Oktober 2015. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
71. Roche. Fachinformation COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: November 2015. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
72. medac. Fachinformation DETIMEDAC; Stand: März 2015. Wedel: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
73. medac. Fachinformation CECENU 40 mg Kapsel; Stand: Februar 2015. Wedel: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
74. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2016. Herfortshire, UK: Merck Sharp & Dohme Limited; 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
75. AMGEN. Fachinformation IMLYGIC Injektionslösung; Stand: Dezember 2015. München: AMGEN GmbH; 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

76. Novartis. Fachinformation MEKINIST Filmtabletten; Stand: März 2016. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
77. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2006-17.
78. 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](http://www.fachinfo.de).
79. 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](http://www.fachinfo.de).
80. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation TEMODAL 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2015. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
81. Servier. Fachinformation MUPHORAN 200 mg/4 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September 2015. Wien: Servier Austria GmbH; 2015. Available from: <http://www.servier.at/content/produkte>.
82. Novartis. Fachinformation PROLEUKIN S; Stand: September 2014. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; 2014. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
83. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderungin Kraft getreten am: 26.02.2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-399/AM-RL-VI-Off-label-2016-02-26.pdf>.
84. 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>.
85. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation NIVOLUMAB BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Fachinformation; Stand Juli 2015. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2015 [cited 2015 27 July]. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
86. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL; Stand: Februar 2013. 2013. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0241\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-verlaengert.pdf).
87. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Konsultationsfassung Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: April 2016. 2016. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>.