

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2 F

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.12.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen.....	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	27
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	27
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	27
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	29
2.4 Referenzliste für Modul 2	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	27
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	28

Verzeichnis eigener Tabellen

Tabelle 2-A: Zugelassene und empfohlene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet	17
Tabelle 2-B: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe	21

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4EBP	Eukaryotischer Elongationsfaktor-4E-Bindungsprotein
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate)
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ASCT	autologen Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BRAF	RAF Isoform B
CD	Cluster of Differentiation
CRAF	Cellular RAF
CSF	Koloniestimulierender Faktor
CTL	zytotoxische T-Lymphozyten
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA, DNS	Desoxyribonukleinsäure
DS	Dosierungsschema
DTIC	Dacarbazin
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EU	Europäische Union
HL	Hodgkin-Lymphom
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration
IFN- γ	Interferon-gamma
IgG4	Immunoglobulin G4
IL-2	Interleukin 2
irRC	Immune Related Response Criteria
KIT	Stammzellfaktor
mg	Milligramm
MHC	Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (Major Histocompatibility Complex)
MINE Protokoll	Spezifisches Therapieschema mit den Arzneimitteln Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron (Novantron) und Etoposidphosphat

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Trotz erheblicher Fortschritte in der Krebstherapie ist die Prognose fortgeschrittener (i. S. v. nicht resezierbarer oder metastasierter) Tumorerkrankungen in der Regel infaust. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate beim Nierenzellkarzinom im Stadium IV nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) 14,3 % (1), beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im UICC-Stadium IV beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate sogar lediglich 3,9 % (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, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und Nierenzellkarzinoms sind Checkpoint-Inhibitoren zugelassen und werden von Leitlinien empfohlen (4-7). Für weitere Tumorentitäten liegen vielversprechende Daten aus klinischen Studien vor (8).

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

Eine besondere Rolle spielt hier die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints, die eine immunsuppressive Wirkung haben und damit eine Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen verhindern (9). Tumorzellen aktivieren die Immun-Checkpoints zusätzlich und verstärken so die Hemmung der Immunantwort (10). Immunonkologische Wirkstoffe greifen nun in diese Signalwege ein, indem sie die Immun-Checkpoints inhibieren. Sie können so die „Immunbremse“ lösen und auf diesem Weg das Immunsystem im Kampf gegen den Tumor aktivieren (9, 11). Daher werden sie auch als Checkpoint-Inhibitoren bezeichnet.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Immunonkologische Wirkstoffe wie das bereits seit 2011 zugelassene Ipilimumab (CTLA-4-Checkpoint-Inhibitor) oder das seit 2015 zugelassene Nivolumab (PD-1-Checkpoint-Inhibitor) greifen über eine kompetitive Blockade an den Rezeptoren Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) bzw. Programmed Death 1 (PD-1) an. Durch die Blockade der entsprechenden Signalwege wird die Hemmung der Immunantwort verhindert (10).

Dieser immunonkologische Ansatz auf Basis von Checkpoint-Inhibitoren ist von anderen Immuntherapien zu unterscheiden. Immunonkologische Wirkstoffe modulieren aktiv und antigenunabhängig die Immunantwort (12). Demgegenüber stehen immuntherapeutische Ansätze mit (a) Vakzinen, die aktiv und antigenabhängig das Immunsystem beeinflussen, (b) Zytokinen, die eine Immunantwort verstärken können, sowie (c) passive immuntherapeutische Ansätze mit monoklonalen Antikörpern und (d) durch adoptiven Zelltransfer (13).

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 (14):

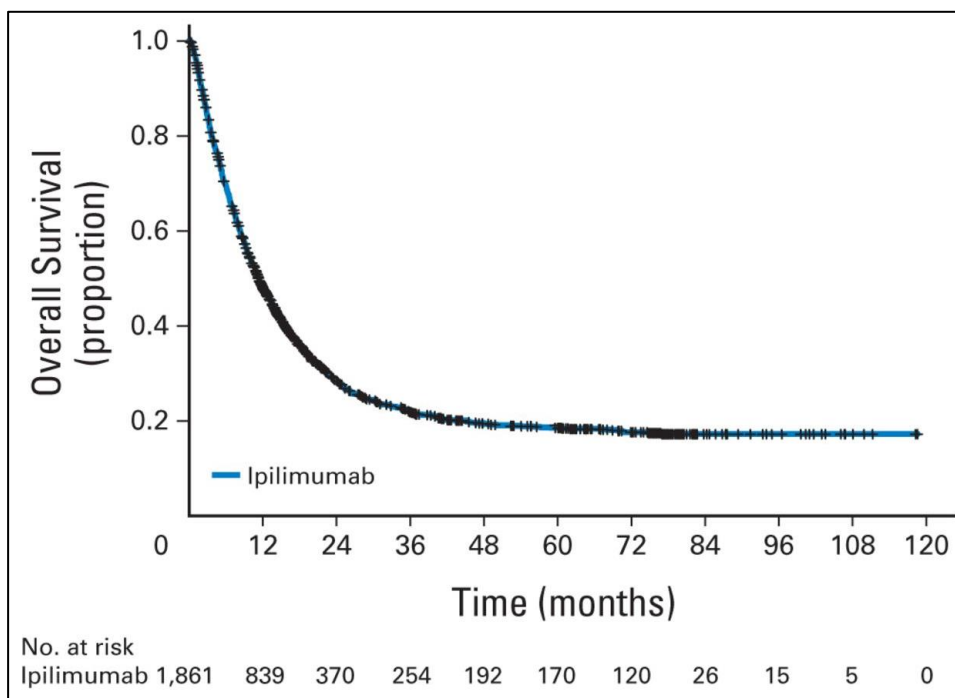


Abbildung 1: Ergebnisse zum Langzeitverlauf unter Ipilimumab für 1.861 Melanom-Patienten
Quelle: (14).

Das Therapieziel der neuen immunonkologischen Behandlungsmethoden ist, indikationsübergreifend genau diese Plateaubildung zu verbessern, die für die Chance auf Langzeitüberleben steht. Für Nivolumab wird diese Plateaubildung ebenfalls angenommen. Erste längerfristige Überlebenszeitanalysen zeigen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und somit einen Anhalt für Langzeitüberleben durch Nivolumab (15, 16).

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

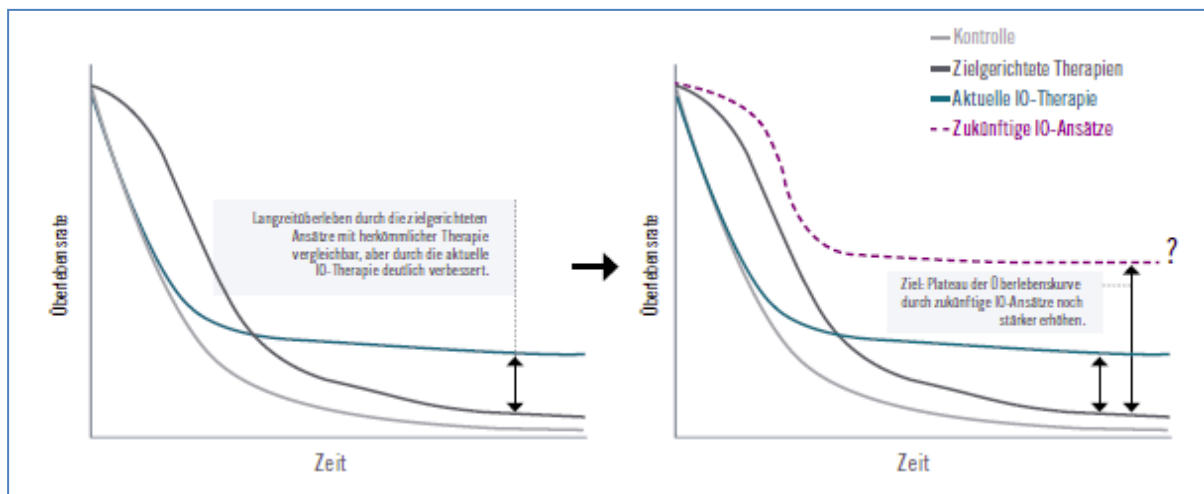


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Therapieziels der Immunonkologie

Quelle: Modifiziert nach (17) und (18).

Aufgrund der bereits erzielten Erfolge und weiterer Fortschritte in der Immunonkologie wird die Rolle der Checkpoint-Inhibitoren als neue Säule in der Krebstherapie bei verschiedenen Tumorerkrankungen bereits deutlich und findet Anerkennung in der Fachwelt (9). 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 (19). Vom European Journal of Cancer wurden die PD-1/PD-L1-Antikörper als Medikament des Jahres gekürt (20).

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 (21).

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

- B-Zellen sind für die Produktion der Antikörper zuständig.
- T-Killerzellen (CD8-positiv), auch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) genannt, erkennen und zerstören Tumorzellen oder infizierte Zellen (23).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- 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 (24).
- T-Gedächtniszellen, auch Memory-T-Zellen genannt, bilden einen Teil des immunologischen Gedächtnisses. Nach einer erfolgten Immunreaktion überlebt ein kleiner Anteil der T-Zellen, die an der Reaktion beteiligt waren, um bei einem späteren nochmaligen Kontakt des Organismus mit dem Antigen eine schnelle Immunantwort auslösen zu können.
- Regulatorische T-Zellen (CD4-positiv), auch T-Suppressorzellen genannt, regulieren die Aktivität des Immunsystems, damit es nicht zu einer überschießenden Reaktion kommt, in der das Immunsystem körpereigene Zellen angreift.

T-Zellen spielen also eine Hauptrolle bei der zellulären Immunantwort. Sie erkennen Tumorzellen anhand spezifischer, körperfremder Oberflächenmoleküle, sogenannter Tumorantigene. Eine Tumorantigenerkennung führt zu einer Aktivierung und Vermehrung (Proliferation) einer auf dieses Antigen spezialisierten T-Zell-Population. Diese T-Zellen zirkulieren dann im Blut, erkennen die Tumorzellen am spezifischen Antigen, können den Tumor infiltrieren und sind so in der Lage, Tumorzellen zu zerstören (25).

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 (26). Die Regulation aktivierter T-Zellen erfolgt maßgeblich durch Checkpoint-Moleküle (27).

Trotz der effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen (28, 29): 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 (30). In der Folge erhalten die T-Zellen vom Tumor das Signal zur eigenen Inaktivierung statt zur Zerstörung der Krebszellen. Infolgedessen können die T-Zellen keine effektive Anti-Tumoraktivität mehr entwickeln und die Tumorzellen entkommen ihrer Erkennung und Elimination.

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

Insbesondere bei genetisch instabilen Tumoren – also Tumoren, die eine besonders hohe genetische Vielfalt in den Metastasen gegenüber dem Primarius und zwischen Metastasen aufweisen, wie dem Nierenzellkarzinom oder dem NSCLC (12, 31) – ist dieser Ansatz vielversprechend, denn die Heterogenität innerhalb eines Tumors kann sowohl das Ansprechen auf zielgerichtete Therapien erschweren als auch Resistenzentwicklungen

begünstigen, die eine Progression des Tumors erlauben und sowohl bei Chemotherapien als auch bei zielgerichteten Therapien beobachtet werden. Bei diesen genetisch sehr heterogenen Tumoren könnte daher gerade die verstärkte Tumorantigenität die Erkennung durch das Immunsystem bzw. die immunonkologische Therapie erleichtern (32, 33).

Wirkmechanismus von Nivolumab

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist (34).

Der PD-1-Rezeptor zählt wie CTLA-4 mit seinen Liganden zu den Checkpoint-Inhibitoren des Immunsystems, die eine Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen verhindern (11, 35). 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 (11).

Das Hodgkin-Lymphom besteht aus relativ wenigen malignen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen, umgeben von einem hochgradig entzündlichen Mikroenvironment. Veränderungen im Chromosomenabschnitt 9p24.1 führen bei diesen Zellen zu einer Überexpression von PD-L1 und PD-L2. Tumorbilologisch bestehen somit die Voraussetzungen für eine gute Wirksamkeit von Nivolumab beim Hodgkin-Lymphom (36). Abhängig von der Art der genetischen Veränderung im Chromosomenabschnitt 9p24.1 ließen sich Zusammenhänge zu den klinischen Verläufen zeigen (36). Auch in den Nivolumab Studien konnten diese genetischen Alterationen und damit eine starke Expression der PD-1-Liganden nachgewiesen werden (37).

Nivolumab wirkt dabei der regulierenden Hemmung durch PD-L1 über den PD-1-Rezeptor entgegen und unterstützt so die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen (38). Dieser Wirkmechanismus ist in Abbildung 3 illustriert.

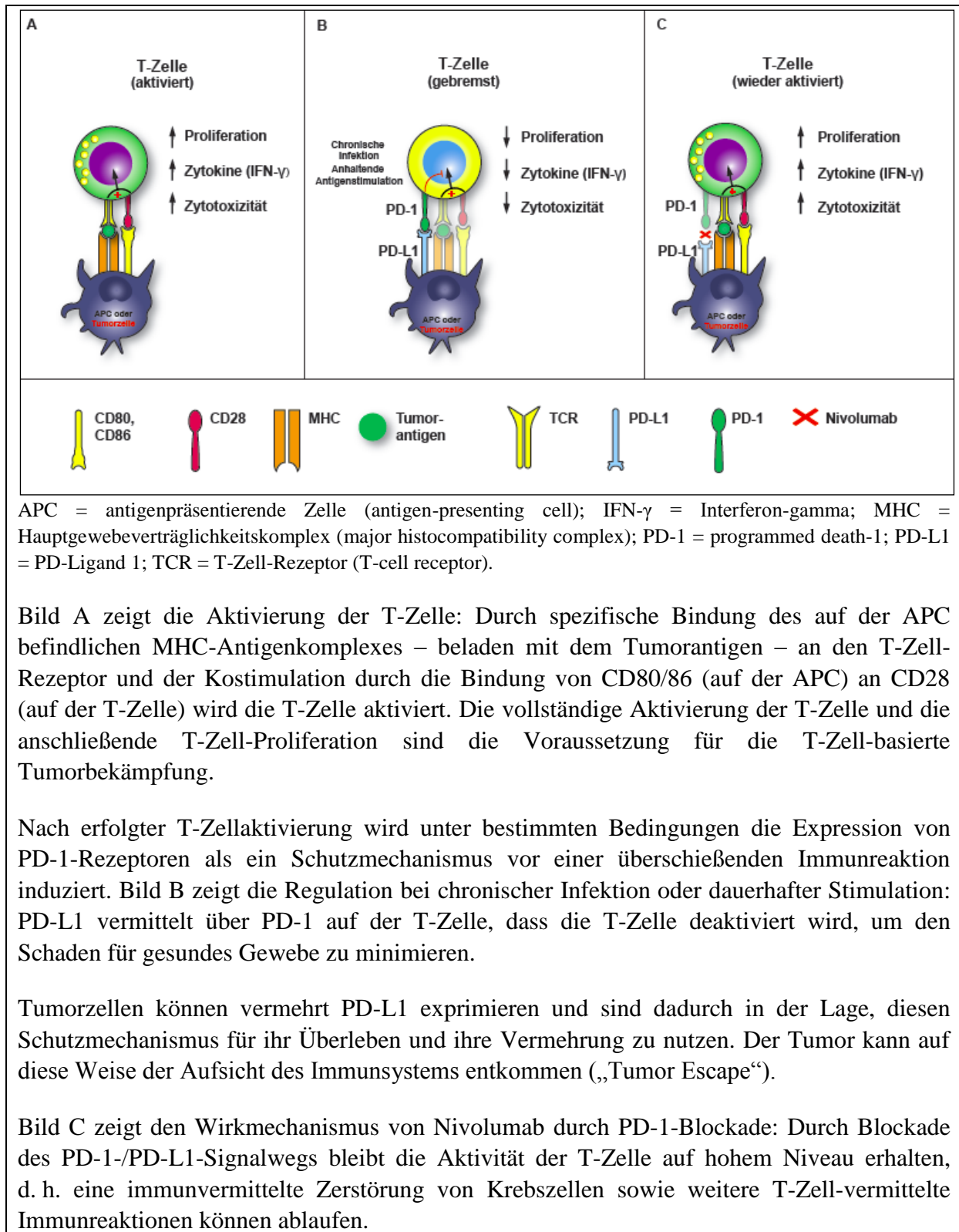


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

Quelle: Modifiziert nach (38).

Klinische Relevanz des Immunbiomarkers PD-L1

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

Grundsätzlich muss der Immunbiomarker PD-L1 von herkömmlichen, binären Biomarkern wie den bekannten Treibermutationen und Translokationen BRAF, ALK oder EGFR – die entweder vorhanden oder nicht vorhanden sind – abgegrenzt werden (39-41). PD-L1 stellt vielmehr einen dynamischen und induzierbaren Immunbiomarker dar, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Innerhalb eines Tumors können Areale mit unterschiedlich starker PD-L1-Expression auftreten (42-44). Somit stellt der Ausschnitt einer einzelnen Gewebeprobe des Tumors nur eine Momentaufnahme dar.

Als Teil des Immunsystems unterliegt die PD-L1-Expression weiterhin komplexen Regelmechanismen. Weitere biologische Faktoren in der Tumormikroumgebung, z. B. das Vorhandensein von PD-L1 und PD-L2 auf infiltrierenden Immunzellen, können eine Erklärung für die Wirkung von Nivolumab bei Patienten ohne messbaren PD-L1-Expressionslevel auf den Tumorzellen sein (45, 46).

Derzeit ist die immunhistochemische Färbung die gebräuchlichste Methode, um die Expression von PD-L1 zu bestimmen (43). In den Studien des pharmazeutischen Unternehmers Bristol-Myers Squibb wird zum immunhistochemischen Nachweis der PD-L1-Expression auf Tumorzellen der diagnostische Antikörperklon 28-8 verwendet (47, 48).

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

In den Phase III-Studien mit Nivolumab beim fortgeschrittenen malignen Melanom, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie und fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom konnte keine Korrelation zwischen der Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen und dem Ansprechen der Therapie gezeigt werden (49-51).

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

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

Eine Therapieentscheidung sollte in der klinischen Gesamtschau patientenindividuell getroffen werden.

Beim klassischen Hodgkin-Lymphom sind die PD-1-Liganden aufgrund von Veränderungen im Chromosomenabschnitt 9p24.1 überexprimiert, so dass der Wirkmechanismus von Nivolumab durch Blockade des PD-1-/PD-L1-Signalwegs im Krankheitsmechanismus eingreift (53-55).

Besonderheiten von Checkpoint-Inhibitoren: Effektivität und Verträglichkeit

Die Effektivität systemischer Tumortherapien wird vor allem an Ansprechrate, medianem Überleben und Gesamtüberleben gemessen. Zur Beurteilung des Ansprechens werden die sogenannten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien herangezogen (56). Aufgrund des Wirkmechanismus können sich jedoch Muster und Kinetik des klinischen Ansprechens einer immunonkologischen Substanz wie Ipilimumab oder Nivolumab grundlegend von den Behandlungsansätzen mit anderen Therapien unterscheiden.

Das erfolgreiche Ansprechen auf eine Chemotherapie oder eine zielgerichtete Therapie wird charakterisiert durch die messbare Reduzierung von Tumormasse innerhalb weniger Therapiezyklen bzw. nach wenigen Verabreichungen des Medikaments. Diesem Sachverhalt tragen die etablierten Ansprechkriterien RECIST Rechnung. Das Nichtansprechen, also das Fortschreiten der Tumorerkrankung, wird im RECIST-System anhand der Größenzunahme des Primärtumors oder der Bildung von Metastasen gemessen. Ist dies der Fall, wird üblicherweise die mit RECIST monitorierte Behandlung beendet (57).

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 Tumorläsionen oder sogar Auftreten neuer Läsionen vorausgehen (57). 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 (57) und Nivolumab (11) 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 (57). 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 (57).

Auch die Chance auf eine Verbesserung des Langzeitüberlebens, die sich im Plateau der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier 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 (58). Um das teilweise verzögerte Ansprechen und vor allem ein verbessertes Gesamtüberleben für einen Teil der Patienten, welches sich durch immunonkologische Therapien erreichen lässt, präziser abzubilden, sollten nach Ansicht von Bristol-Myers Squibb (B-MS) diese Effektivitätsmaße für die Bewertung der Immunonkologie in Zukunft durch andere Maße ergänzt werden (59, 60): n-Überlebensraten (1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahresüberlebensraten etc.) und Hazard Ratios auf Basis stückweise proportionaler Hazards oder Landmarkanalysen (61) können – trotz der teilweise mit ihnen einhergehenden höheren Unsicherheit – wichtige Aussagen zur Effektivität von Immunonkologika ermöglichen.

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 (62-64), bestimmt bei zielgerichteten Therapien neben anderen wirkstoffvermittelten Effekten die jeweils geblockte Zielstruktur maßgeblich das Nebenwirkungsprofil. So stehen beispielsweise bei Tyrosinkinase-Inhibitoren im Indikationsgebiet des Nierenzellkarzinoms und NSCLC kutane, kardiovaskuläre, hepatische und gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Fatigue und Blutungen im Vordergrund (65-68). Checkpoint-Inhibitoren hingegen zeigen spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen, die sich durch eine erhöhte bzw. übermäßig starke Immunaktivität erklären lassen. Dabei rufen Autoimmunprozesse entzündliche Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades in verschiedenen Organen hervor, die vornehmlich das Intestinum, die Haut, die Leber, die Lunge, aber auch endokrine Drüsen oder das Nervensystem betreffen können.

Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab wurde im Rahmen umfangreicher klinischer Studien bei verschiedenen Tumoren untersucht und gleicht sich bei den verschiedenen untersuchten Tumorentitäten, jedoch sind gewisse entitätsspezifische Ausprägungen zu beachten. Die detaillierte, vergleichende Darstellung der Nebenwirkungen von Nivolumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Modul 4.

Beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen unter Nivolumab sieht die Fachinformation gezielte und effektive Behandlungsmaßnahmen vor (34). Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen beinhaltet häufig die Gabe von Kortikosteroiden und eine vorübergehende oder anhaltende Unterbrechung der Therapie mit Nivolumab. Die einzelnen Maßnahmen zur sicheren Anwendung von Nivolumab werden in Modul 3.4 beschrieben.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zugelassene Wirkstoffe

Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet die Erkrankung Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin) umfasst, werden im Folgenden in Tabelle 2-A dargestellt. Die Wirkstoffe sind nach Klassen laut aktuellem deutschen ATC-Code geordnet, wobei auch die einzelnen Ebenen angegeben sind (69). Alle für das Anwendungsgebiet relevanten Wirkstoffe sind der anatomischen Hauptgruppe (1. Ebene) „L Antineoplastische und immunmodulierende Mittel“ oder „H Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone)“ zugeordnet. Die Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Tabelle 2-A: Zugelassene und empfohlene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
L01DC01	Bleomycinsulfat	BLEO-cell®; Bleomedac®	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: (...) - Frühstadium des Hodgkin-Lymphomes (Stadium I – II) bei schlechter Prognose, fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV) (70, 71)
L01XC12	Brentuximab Vedotin	ADCETRIS®	ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): 1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1). ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL). (72)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

L01AA01	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g Baxter Oncology; Endoxan	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: (...) – Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin (73, 74)
L01AX04	Dacarbazin	Detimedac®; Dacarbazin Lipomed®	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms. Weitere Anwendungsgebiete von Detimedac als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie sind: – Fortgeschrittener Morbus Hodgkin (...) (64, 75)
L01DB01	Doxorubicin-hydrochlorid	Adrimedac® Doxorubicin-hydrochlorid Bendalis	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: (...) – Morbus Hodgkin (...) Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet. (76) - Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I – II) bei schlechter Prognose - fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV) (77)
L01CB01	Etoposidphosphat	Vepesid® K; Etopophos®	Vepesid K ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: (...) – Reinduktionstherapie bei Morbus Hodgkin nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien (78),(79)
L01AA06	Ifosfamid	Holoxan; IFO-cell®	Morbus Hodgkin Zur Behandlung von Patienten mit primär progredienten Verläufen und Frührezidiven des Morbus Hodgkin (Dauer der kompletten Remission kürzer als ein Jahr) nach Versagen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

			der chemotherapeutischen bzw. radiochemotherapeutischen Primärtherapie – im Rahmen anerkannter Kombinations-Chemotherapie- Regime, wie z. B. dem MINE Protokoll. (80),(81)
L01AD02	Lomustin	Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: (...) - bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin, wenn die etablierten Chemotherapieschemata nicht mehr wirken (82)
H02AB06	Prednisolon	Prednisolon acis®; Prednisolon JENAPHARM®	Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (...) Hämatologie/Onkologie (...)- Morbus Hodgkin (83),(84)
H02AB07	Prednison	Cutason®; Prednison acis®	Cutason ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (...) Hämatologie/Onkologie: (...) - Morbus Hodgkin (85),(86)
L01XB01	Procarbazin	Natulan	Behandlung des Hodgkin-Lymphoms in der Kombinationschemotherapie Natulan wird zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit anderen Zytostatika in einem geeigneten Protokoll eingesetzt. Natulan ist in Kombination mit Lomustin und Vincristin bei erwachsenen Patienten mit anaplastischen oligodendroglialen Tumoren zusätzlich zur Radiotherapie im Rahmen der Primärtherapie angezeigt (87)
L01CA01	Vinblastinsulfat	Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: (...)- Morbus Hodgkin

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

			(88)
L01CA02	Vincristinsulfat	Vincristinsulfat-TEVA® cellcristin	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: (...)- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen (89) cellcristin wird bei folgenden Indikationen in der Regel in der Kombinationschemotherapie angewendet: – Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I – II) bei schlechter Prognose, fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV) (...) (90)
L01CA03	Vindesinsulfat	ELDISINE®	Kombinationschemotherapie: Morbus Hodgkin nach Versagen der Standardtherapie (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung). (91)

Wirkmechanismen

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

In der folgenden Tabelle 2-B werden die genauen Wirkmechanismen der einzelnen zugelassenen Substanzen anhand der Beschreibung aus den jeweiligen Fachinformationen – in alphabetischer Reihenfolge geordnet – dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-B: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe

Wirkstoff	Wirkmechanismus
Bleomycinsulfat	<p>(...) Bleomycinsulfat ist ein gelblich-weißes Pulver, das in Wasser gut löslich ist. Es handelt sich um ein Gemisch von Glykopeptiden, das aus dem Aktinomyceten <i>Streptomyces verticillus</i> gewonnen wird. Hierbei machen die Derivate Bleomycin A2 und Bleomycin B2 mit 55 bis 70% bzw. 25 bis 32% den Hauptanteil des Bleomycin-Gesamtgehaltes aus. Bleomycin vermag die Replikation von Säugerzellen, aber auch von Viren und Bakterien zu hemmen. Es entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch eine spezifische Bindung an DNS, wobei es zu Einzelstrangbrüchen, in höheren Konzentrationen auch zu Doppelstrangbrüchen führt. Hierbei wirkt Bleomycin als Endonuklease. Die Hemmung der DNS- Synthese ist deutlich stärker als die der RNS- Synthese. Die höchste Empfindlichkeit haben Zellen in der G2- und M-Phase des Zellzyklus.</p> <p>Eine Inaktivierung von Bleomycin kann durch Hydrolasen, aber auch verschiedene niedrigmolekulare Eiweißfraktionen erfolgen. Der enzymatische Abbau von Bleomycin erfolgt im Wesentlichen im Plasma, in der Leber und in anderen Organen sowie in geringerem Maße in der Haut und in der Lunge. Daher korreliert die selektive Organtoxizität von Bleomycin möglicherweise mit dem betreffenden Gehalt an Bleomycin-Hydrolase in entsprechenden Geweben. Plattenepithelzellen, in denen nur eine geringe Bleomycin-Hydrolyse stattfindet, sind sehr empfindlich für Bleomycin. Stärker differenzierte Tumoren reagieren in der Regel besser als anaplastische. (...)</p> <p>(70)</p>
Brentuximab Vedotin	<p>(...) Brentuximab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das ein Zytostatikum freisetzt, und selektiv bei CD30 tragenden Tumorzellen eine Apoptose auslöst. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass die biologische Aktivität von Brentuximab Vedotin auf einem mehrstufigen Prozess beruht. Durch Bindung des ADC an CD30 auf der Zellenoberfläche wird die Internalisierung des ADC-CD30-Komplexes ausgelöst, der dann in das lysosomale Kompartiment eingeschleust wird. Innerhalb der Zelle wird durch eine proteolytische Spaltung ein klar definierter aktiver Bestandteil, MMAE, freigesetzt. Die Bindung von MMAE an Tubulin stört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, wodurch der Zellzyklus unterbrochen und ein programmierter Zelltod der CD30-exprimierenden Tumorzelle ausgelöst wird.</p> <p>Bei klassischem HL und sALCL ist CD30 als Antigen auf der Oberfläche der malignen Zellen exprimiert. Diese Expression ist unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus. Diese Eigenschaften machen aus CD30 ein Ziel für eine therapeutische Intervention. Durch den auf CD30 gerichteten Wirkmechanismus ist Brentuximab Vedotin in der Lage, Chemotherapie-Resistenzen zu überwinden, da CD30 gleichbleibend bei Patienten exprimiert wird, die refraktär auf Kombinationschemotherapien sind, ungeachtet dem vorherigen Transplantationsstatus. Der auf CD30 gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin, die fortgesetzte Expression von CD30 im Verlauf einer klassischen HL- oder sALCL-Erkrankung und bei unterschiedlichen Vortherapien, sowie die klinische Evidenz für eine Wirkung in zwei CD30-positiven malignen Erkrankungen nach verschiedenen vorausgegangenen Therapielinien bilden eine biologische Begründung für die Verwendung bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem HL und sALCL, mit und ohne vorausgegangener autologen Stammzelltransplantation.</p> <p>Die Beteiligung von anderen Antikörper-assozierten Funktionen am Wirkmechanismus wurde nicht ausgeschlossen. (...)</p> <p>(72)</p>
Cyclophosphamid	<p>(...) Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist chemisch dem Stickstofflost verwandt.</p> <p>Cyclophosphamid ist in vitro inaktiv und wird in vivo überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metaboliten (insbesondere Phosphoramid- lost und Acrolein).</p> <p>Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS- Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert.</p> <p>Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika, wie z.B. Ifosfamid, aber auch anderen Alkylantien, ist nicht auszuschließen. (...)</p> <p>(73)</p>
Dacarbazin	<p>(...) Dacarbazin ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer zellzyklusphasenspezifischen 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. (...)</p> <p>(75)</p>
Doxorubicin-hydrochlorid	<p>(...) Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazyklinantibiotika mit antineoplastischen Eigenschaften, das aus Streptomyces peucetius var. caesius gewonnen wird. Es ist direkt wirksam und bedarf keiner metabolischen Aktivierung, um zytostatisch wirksam zu sein. Durch Spaltung der Glykosidbindung wird es inaktiviert. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Diskutiert werden:</p> <p>DNA-Bindungsfähigkeit und daraus folgende Interkalation zwischen Basenpaaren, was zu einer sterischen Hinderung der DNA- und RNA-Synthese führt</p> <p>Bildung freier Radikale</p> <p>direkte Membranwirkung</p> <p>Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität (...)</p> <p>(77)</p> <p>(...) Doxorubicin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum. Es entfaltet seine antineoplastische Wirkung über zytotoxische Wirkmechanismen, insbesondere die DNA-Interkalation, die Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Diese wirken sich alle schädlich auf die DNA-Synthese aus: Die Interkalation des Doxorubicinmoleküls führt zur Hemmung von RNA- und DNA-Polymerasen durch Störung der Basenerkennung und Sequenzspezifität. Durch die Hemmung der Topoisomerase II kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA-Helix. Die DNA-Spaltung ist ebenfalls auf die chemische Reaktion mit hochreaktiven Sauerstoffspezies wie dem Hydroxyl-Radikal OH⁻ zurückzuführen. Mutagenese und Chromosomenaberrationen sind die Folge.</p> <p>Die Spezifität der Doxorubicin-Toxizität scheint primär mit der proliferativen Aktivität normaler Gewebe zusammenzuhängen. Daher werden von den normalen Geweben in erster Linie das Knochenmark, der Gastrointestinaltrakt und die Keimdrüsen geschädigt.</p> <p>Eine wichtige Ursache für ein Therapieversagen ist bei Doxorubicin und anderen Anthrazyklinen die Resistenzentwicklung. In dem Versuch, die Zellresistenz gegenüber Doxorubicin zu überwinden, wurde die Anwendung von Calciumantagonisten wie Verapamil in Betracht gezogen, da die Zellmembran die primäre Zielstruktur ist. Verapamil hemmt den langsamen Calciumkanal und kann die zelluläre Aufnahme von Doxorubicin erhöhen. Eine Kombination aus Doxorubicin und Verapamil geht in tierexperimentellen Untersuchungen mit schweren toxischen Wirkungen einher. (...)</p> <p>(76)</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Etoposidphosphat	<p>(...) Etoposid entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase. Es interagiert mit der DNA-Topoisomerase II; die Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNA-Strangbrüchen, die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst. Etoposid in hohen Konzentrationen wirkt auch auf ruhende Zellen zytozid. (...)</p> <p>(78)</p> <p>(...) Etoposidphosphat wird in vivo schnell und vollständig durch Dephosphorylierung in die aktive Substanz Etoposid umgewandelt. Da Etoposidphosphat und Etoposid bioäquivalent sind, können die folgenden Aussagen Etoposid betreffend auf Etoposidphosphat übertragen werden:</p> <p>Etoposid wirkt antineoplastisch und zytozid. Seine zytozide Wirkung beruht auf DNS-Einzel- und -Doppelstrangbrüchen durch Interaktionen mit dem DNS-Reparaturenzym Topoisomerase II und/oder intrazellulärer Bildung freier Radikale. Etoposid wirkt Zellzyklusphasen-sensitiv und in hohen Konzentrationen auch auf ruhende Zellen zytozid. (...)</p> <p>(79)</p>
Ifosfamid	<p>(...) Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids.</p> <p>Ifosfamid ist in vitro inaktiv und wird vorzugsweise in der Leber durch mikrosomale Enzyme aktiviert. Dabei wird die Substanz am C-4-Atom des Oxazaphosphorinringes hydroxyliert. Es entsteht der Primärmetabolit 4-Hydroxy-Ifosfamid, der mit seinem tautomeren Isoaldophosphamid im Gleichgewicht steht. Isoaldophosphamid zerfällt spontan in Acrolein und den alkylierenden Metaboliten Isophosphamid-Lost. Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht. Ein alternativer Metabolisierungsweg ist die Oxidation und Dealkylierung der Chlorethylseitenketten.</p> <p>Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch.</p> <p>Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika wie Cyclophosphamid, aber auch anderen Alkylantien ist nicht auszuschließen. Andererseits hat sich gezeigt, dass cyclophosphamidresistente Tumoren oder Rezidive nach Cyclophosphamid-Therapie oftmals noch auf eine Behandlung mit Ifosfamid ansprechen. (...)</p> <p>(80)</p>
Lomustin	<p>(...) Lomustin ist ein zytostatisch wirksames Nitrosoharnstoffderivat aus der Reihe der alkylierenden Substanzen. (...)</p> <p>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. (...)</p> <p>(82)</p>
Prednisolon	<p>(...) Prednisolon ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.</p> <p>Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Prednisolon das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei etwa 5 mg Prednisolon 20 mg Hydrocortison. Wegen der nur geringen mineralocorticoiden Wirkung von Prednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>bei Ausfall der NNR-Funktion zusätzlich ein Mineralocorticoid gegeben werden. Beim androgenitalen Syndrom ersetzt Prednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotrophin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden. In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z.B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).</p> <p>Längerdauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der NNR. Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene und beim Prednisolon noch nachweisbare mineralotrope Effekt kann eine Überwachung der Serumelektrolyte erfordern. Die Wirkung von Prednisolon bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität. Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde: Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf β_2-Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche. (...)</p> <p>(83)</p>
Prednison	<p>(...) Prednison ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednison beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.</p> <p>Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Prednison das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei etwa 5 mg Prednison 20 mg Hydrocortison. Wegen der nur geringen mineralocorticoiden Wirkung von Prednison muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der NNR-Funktion zusätzlich ein Mineralocorticoid gegeben werden.</p> <p>Beim androgenitalen Syndrom ersetzt Prednison das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotrophin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden.</p> <p>In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednison rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).</p> <p>Längerdauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der NNR. Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene und beim Prednison noch nachweisbare mineralotrope Effekt kann eine Überwachung der Serumelektrolyte erfordern.</p> <p>Die Wirkung von Prednison bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität. Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde: Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf β2-Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche. (...)</p> <p>(85)</p>
Procarbazin	<p>(...) Procarbazin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen. Die Substanz ist ein Zellzyklus-spezifisches (S- Phase) Zytostatikum mit verschiedenen Wirkrichtungen. Procarbazin hemmt sowohl die Inkorporation von kleinen DNA-Präkursoren als auch die RNA- und Protein-Synthese. Procarbazin vermag die DNA auch direkt durch eine Alkylierungsreaktion zu schädigen.</p> <p>Pharmakodynamische Wirkungen</p> <p>Procarbazin ist ein „Prodrug“, welches durch Metabolisierungsvorgänge aktiviert werden muss. Die Aktivierungsschritte sind bislang noch nicht vollständig bekannt. Einen ersten Schritt stellt die Oxidation der Hydrazingruppe dar, die zur Bildung einer Azo-Verbindung führt. Dieser Schritt kann sowohl enzymatisch durch Reaktion mit dem Cytochrom-P450- System der Leber als auch spontan in Gegenwart von molekularem Sauerstoff erfolgen. Weitere Metabolisierung führt zu Methylazoxy- und Benzylazoxy-Verbindungen mit hoher zytotoxischer Aktivität sowie zur Bildung entweder eines Benzoldiazoniumions oder eines Methyl- oder eines 4-N-Isopropylcarbamoylebenzyl-Radikals. Es wird ferner vermutet, dass die Methylazoxyverbindung zur Freisetzung einer Diazomethan-ähnlichen Verbindung führt, die über stark methylierende Eigenschaften verfügt. Untersuchungen haben in diesem Zusammenhang postuliert, dass Procarbazin auf diese Weise die Transmethylierung von Methylgruppen des Methionins in die t-RNA zu hemmen vermag. Der daraus resultierende Defekt der t-RNA kann zum Abbruch der Proteinsynthese führen.</p> <p>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</p> <p>Zudem kann Procarbazin direkt die DNA schädigen. Die kovalente DNS-Bindung eines oder mehrerer aktiver Metabolite wird als Wirkmechanismus von Procarbazin angesehen.</p> <p>So führt Procarbazin zu DNS-Einzelstrangbrüchen und hemmt die Translation und Transkription, wobei ungeklärt ist, ob es sich hierbei um sekundäre Effekte handelt. Aber auch aktiviertes Procarbazin kann Chromosomenschäden wie Translokationen und Chromatidbrüche verursachen. Diese Wirkungen werden als verantwortlich für die mutagenen und karzinogenen Effekte des Procarbazin angesehen. In-vivo-Experimente haben gezeigt, dass Procarbazin eine Hemmung von DNA-, RNA- und Proteinsynthese verursachen kann.</p> <p>Zusätzlich ist Procarbazin ein schwacher Inhibitor des Enzyms Monoaminoxidase (MAO) im Zentralnervensystem. (...)</p> <p>(87)</p>
Vinblastinsulfat	<p>(...) Vinblastin gehört zu den Vinca-Alkaloiden. Es bindet an Tubulin und unterbricht die mikrotubuläre Funktion sowohl durch Unterbindung der Polymerisation als auch durch Induktion einer Depolymerisation gebildeter Mikrobutuli. Dadurch wird die normale Reorganisation des mikrotubulären Netzwerks gestört, das für die Interphase und Mitose benötigt wird. Neben der Unterbrechung der Mitose scheinen Vinca-Alkaloide auch zytotoxische Wirkungen auf nicht proliferierende Zellen in der G1- und S-Phase hervorzurufen.</p> <p>Hämatologische Wirkungen: Während der Behandlung mit Vinblastin muss mit Leukopenie gerechnet werden; die Leukozytenzahl ist ein wichtiger Anhaltspunkt, an dem sich die Durchführung der Behandlung orientiert. Im Allgemeinen nehmen Grad und Dauer der Leukopenie mit steigender Dosis zu. Nach Einleiten der Therapie mit Vinblastin ist die niedrigste Leukozytenzahl 5 – 10 Tage nach der letzten Anwendung zu erwarten. Anschließend erholt sich die Leukozytenzahl relativ schnell (innerhalb von 7 – 14 Tagen). Unter der niedriger dosierten Erhaltungstherapie stellt Leukopenie in der Regel kein Problem dar. Obwohl die Thrombozytenzahl normalerweise infolge der Behandlung mit Vinblastin nicht signifikant abnimmt, kann es sporadisch zu schwerer Thrombozytopenie kommen; dies ist jedoch seltener der Fall als bei anderen Zytostatika.</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>Bei Patienten mit einer Knochenmarkdepression infolge vorangegangener Strahlentherapie oder Behandlung mit anderen Onkolytika kann Thrombozytopenie (weniger als 200.000 Thrombozyten pro mm³) auftreten. Wurde zuvor keine Strahlen- oder andere Chemotherapie angewendet, sinkt die Thrombozytenzahl nur selten auf Werte unter 200.000/mm³, auch wenn Vinblastin eine deutliche Leukopenie hervorruft. In der Regel klingt die Thrombozytopenie innerhalb weniger Tage ab. Die Wirkung von Vinblastin auf die Erythrozytenzahl und den Hb-Spiegel ist normalerweise unbedeutend, sofern keine anderen Behandlungen komplizierend hinzukommen. (...)</p> <p>(88)</p>
Vincristinsulfat	<p>(...) Vincristinsulfat ist ein Salz des Alkaloids Vincristin, das aus dem Immergrünpflanz Vinca rosea L. gewonnen wird. Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren. Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> – durch Bindung an eine bestimmten Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes – durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus – durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird. <p>Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNA- und DNA-Synthese, zyklische AMP, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca²⁺-Transport-ATPase. (...)</p> <p>(89)</p>
Vindesinsulfat	<p>(...) Vindesin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt. (...)</p> <p>(91)</p>

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
OPDIVO ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	nein	21. November 2016	F
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation von OPDIVO[®] mit Stand vom November 2016.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert (34).	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission ⁽¹⁾ : OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert (34). ⁽²⁾	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert (34).	04. April 2016
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) (34).	11. Mai 2016
⁽¹⁾ Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.	
⁽²⁾ Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

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

Die Informationen sind der deutschen Fachinformation von OPDIVO® (Stand November 2016) und dem Register zugelassener Arzneimittel der Europäischen Kommission entnommen (34).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Abschnitt 2.1

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

Zugelassene Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet die Erkrankung Hodgkin-Lymphom umfasst, wurden in dem Arzneimittel-Informationssystem PharmNet.Bund identifiziert (92). Die zugelassenen Anwendungsgebiete der beschriebenen Wirkstoffe einschließlich ihrer Wirkmechanismen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Die Fachinformationen zu den jeweiligen Wirkstoffen wurden über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen (www.fachinfo.de).

Die im Anwendungsgebiet Hodgkin-Lymphom empfohlenen Wirkstoffe wurden der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), publiziert auf Onkopedia, entnommen (<https://www.onkopedia.com>).

Abschnitt 2.2

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

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. Tumorregister München. ICD-10 C64: Nierenkarzinom Survival [online]. 2016. [Aufgerufen am 08.11.2016]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf.
2. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom Survival [online]. 2016. [Aufgerufen am 08.11.2016]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
3. DeVita VT, Rosenberg SA. Two Hundred Years of Cancer Research. The New England Journal of Medicine. 2012;366(23):2207-14.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
5. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, on behalf of the EGC. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26(Suppl 5):v126-v32.
6. European Association of Urology. Guidelines - 2016 edition [online]. 2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>.
7. Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF. Malignes Melanom S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms": Version 1.1, Februar 2013, AWMF-Register-Nummer: 032-024OL [online]. 2013. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Melanom-OL-Langversion-V1.1.pdf.
8. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(34):4015-22.
9. Pardoll DM, Drake CG. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. The Journal of Experimental Medicine. 2012;209(2):201-9.

10. George S, Pili R, Carducci MA, Kim JJ. Role of Immunotherapy for Renal Cell Cancer in 2011. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2011;9(9):1011-8.
11. 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.
12. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015;161(2):205-14.
13. American Cancer Society. Cancer Immunotherapy [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003013-pdf.pdf>.
14. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin KA, 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.
15. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(18):2004-12.
16. Inman S. Nivolumab Survival Benefit Sustained in Long-term Melanoma Data: Presented at the Society for Melanoma Research 2015 International Congress; November 18-21, 2015; San Francisco, CA [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: <http://www.onclive.com/conference-coverage/smr-2015/nivolumab-survival-benefit-sustained-in-long-term-melanoma-data?p=1>.
17. 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*. 2012;18(2):336-41.
18. Drake CG. Combination immunotherapy approaches. *Annals of Oncology*. 2012;23(Suppl 8):viii41-viii6.
19. Couzin-Frankel J. Cancer Immunotherapy. *Science*. 2013;342(6165):1432-3.
20. Robert C, Soria J-C, Eggermont AMM. 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.
21. Finn OJ. Cancer Immunology. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(25):2704-15.

22. Rosenberg SA. Raising the Bar: The Curative Potential of Human Cancer Immunotherapy. *Science Translational Medicine*. 2012;4(127):127ps8.
23. De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(1):24-37.
24. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112(5):1557-69.
25. Gajewski TF, Schreiber H, Fu Y-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature Immunology*. 2013;14(10):1014-22.
26. Gabriel EM, Lattime EC. Anti-CTL-associated antigen 4: are regulatory T cells a target? *Clinical Cancer Research*. 2007;13(3):785-8.
27. Driessens G, Kline J, Gajewski TF. Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity. *Immunological Reviews*. 2009;229(1):126-44.
28. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
29. Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN. Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. In: Vande Woude GF, Klein G, editors. *Advances in Cancer Research*. 90: Elsevier; 2003. p. 157-77.
30. Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S. Targeting Tumor-Related Immunosuppression for Cancer Immunotherapy. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2006;6(3):223-37.
31. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*. 2013;501(7467):338-45.
32. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-21.
33. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124-8.
34. Bristol-Myers Squibb GmbH Co KGaA. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2016. [Aufgerufen am 23.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
35. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint Blockade in Cancer Immunotherapy. *Advances in Immunology : Cancer Immunotherapy*. Volume 90: Academic Press; 2006. p. 297-339.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

36. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 11.
37. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(4):311-9.
38. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Medicine*. 2013;2(5):662-73.
39. Abi-Jaoudeh N, Duffy AG, Greten TF, Kohn EC, Clark TWI, Wood BJ. Personalized Oncology in Interventional Radiology. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2013;24(8):1083-92.
40. 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):1-21.
41. Van Allen EM, Wagle N, Levy MA. Clinical Analysis and Interpretation of Cancer Genome Data. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15):1825-33.
42. Anitei M-G, Zeitoun G, Mlecnik B, Marliot F, Haicheur N, Todosi A-M, et al. Prognostic and Predictive Values of the Immunoscore in Patients with Rectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(7):1891-9.
43. Kerr KM, Tsao M-S, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba II, Fred R. Hirsch FR. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(7):985-9.
44. Momtaz, Parisa, Postow, Michael A. Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2014;15(7):357-65.
45. Kluger HM, Zito CR, Barr ML, Baine MK, Chiang VLS, Sznol M, et al. Characterization of PD-L1 Expression and Associated T-cell Infiltrates in Metastatic Melanoma Samples from Variable Anatomic Sites. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(13):3052-60.
46. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(6):467-77.
47. Dako. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Interpretation Manual: US Version [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: http://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29111_pd-11-ihc-28-8-interpretation-manual.pdf.

48. Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, Cogswell J, Novotny J, Taylor C, et al. Development of an Automated PD-L1 Immunohistochemistry (IHC) Assay for Non-Small Cell Lung Cancer. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2015;23(8):541-9.
49. Brahmer JR, Reckamp KL, Paul Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):123-35.
50. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1803-13.
51. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(4):320-30.
52. Borghaei H, Paz-Ares L, Spigel DR, Steins M, Chow LQ, Vokes EE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1627-39.
53. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, Sun HH, Roemer MG, Xu ML, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 1;19(13):3462-73.
54. Kedmi M, Avigdor A, Nagler A. Anti-PD-1-targeted therapies focusing on lymphatic malignancies: biological rationale, clinical challenges and opportunities. *Acta Haematol*. 2015;133(2):129-35.
55. Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, Sakai T, Hishizawa M, Tashima M, et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008 Mar 15;111(6):3220-4.
56. 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*. 2008;45(2):228-47.
57. Wolchok JD, Hoos A, O'Day SJ, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(23):7412-20.
58. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

59. Chen T-T. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2013;1(1):18.
60. Johnson P, Greiner W, Al-Dakkak I, Wagner S. Which Metrics Are Appropriate to Describe the Value of New Cancer Therapies? *BioMed Research International*. 2015;2015(2015):865101.
61. 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.
62. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Hospira 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2016. [Aufgerufen am 27.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
63. Lipomed. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Dacarbazin Lipomed [online]. 4.2010. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
64. Lipomed. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung [online]. 6.2014. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
65. Boehringer I. Fachinformation GIOTRIF® 20 mg / 30 mg / 40 mg / 50 mg Filmtabletten [online]. 10.2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
66. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten [online]. 05.2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
67. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Sutent® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln [online]. 02.2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
68. Roche Pharma AG. Fachinformation Tarceva® [online]. 11.2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.
69. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016 [online]. 2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: http://wido.de/amtl_atc-code.html.
70. cell pharm SA. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) BLEO-cell® Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2.2014. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
71. medac. Fachinformation Bleomedac® [online]. 4.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

72. Takeda. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2016. [Aufgerufen am 11.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
73. Baxter Oncology. Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g Baxter Oncology [online]. 1.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
74. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan [online]. 1.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
75. medac. Fachinformation Detimedac® [online]. 3.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
76. medac. Fachinformation Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung [online]. 9.2013. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
77. Bendalis. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 5.2014. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
78. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation VEPESID® K 100 mg/K 50 mg [online]. 9.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
79. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Etopophos® 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 9.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
80. Baxter Oncology. Fachinformation Holoxan [online]. 1.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
81. cell pharm SA. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) IFO-cell® 2 g/- 5 g [online]. 3.2014. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
82. medac. Fachinformation Cecenu® 40 mg Kapsel [online]. 2.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
83. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon acis® [online]. 8.2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
84. milbe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon JENAPHARM® [online]. 9.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
85. milbe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Cutason® [online]. 2.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
86. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednison acis® [online]. 9.2016. [Aufgerufen am 15.12.2016]. URL: www.fachinfo.de.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

87. sigma-tau Arzneimittel GmbH. Fachinformation Natulan [online]. 8.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
88. Teva. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung [online]. 03.2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
89. Teva. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung [online]. 03.2016. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
90. cell pharm SA. Fachinformation cellcristin 1 mg/ml Injektionslösung [online]. 7.2015. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
91. cell pharm SA. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) ELDISINE® [online]. 1.2014. [Aufgerufen am 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.
92. PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.