

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2 G

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.05.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	9
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe	11
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper) 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMS	Bristol-Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen 4
DNA/DNS	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgG4	Immunglobulin G4
MHC	Major Histocompatibility Complex
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non small cellular lung carcinoma)
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
RNA/RNS	Ribonukleinsäure
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
TCR	T-Cell Receptor

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.

Nivolumab ist ein monoklonaler Antikörper, der über eine Aktivierung des Immunsystems wirkt (1, 2).

Eine wesentliche Aufgabe des Immunsystems ist die Erkennung und Eliminierung von entarteten Zellen. Das Immunsystem umfasst ein interagierendes Netzwerk von unterschiedlichen Zellen, Geweben und Organen, die koordiniert zusammenarbeiten (3).

Bei der sogenannten zellulären Immunantwort spielen T-Zellen eine Hauptrolle, da sie physiologischerweise Tumorzellen anhand atypischer Oberflächenmoleküle, sogenannter Tumorantigene, als fremdartig erkennen. Eine Tumorantigenerkennung führt zu einer Aktivierung und Vermehrung (Proliferation) einer auf dieses Antigen spezialisierten T-Zell-Population. Diese T-Zellen erkennen den Tumor und sind in der Lage, diesen zu infiltrieren und die Tumorzellen zu zerstören (4).

Trotz der effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen (5, 6). Teilweise reduzieren die Tumorzellen die Antigenpräsentation oder hemmen die Antwort der T-Zellen über inhibitorische Zytokine und verschiedene Checkpoint-Moleküle wie Programmed Death-1 (PD-1) an den T-Zellen (7). In der Folge erhalten die T-Zellen vom Tumor das Signal zur eigenen Inaktivierung statt zur Zerstörung der Krebszellen. Dadurch 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 die Wiederherstellung der T-Zell-basierten Immunantwort. 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 (8).

Eine besondere Rolle in diesem Prozess spielt die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints, die physiologischerweise eine überschießende Immunreaktion und damit eine Schädigung des Organismus verhindern sollen (9). Tumorzellen können bestimmte

Immun-Checkpoints zusätzlich aktivieren oder deaktivieren und verstärken so die Hemmung der Immunantwort (10). Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab greifen in diesen Signalweg ein, können die „Immunbremse“ lösen und auf diese Weise das Immunsystem reaktivieren.

Immunonkologische Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren stellen mittlerweile neben Chemotherapien und zielgerichteten Therapien einen zusätzlichen Therapieansatz dar und haben sich als weitere Säule in der medikamentösen Behandlung einiger Tumorerkrankungen etabliert (11-14).

Wirkstoffe wie der bereits seit 2011 zugelassene zytotoxische T-Lymphozyten Antigen 4 (CTLA-4)-Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab oder das seit 2015 zugelassene Nivolumab (PD-1-Checkpoint-Inhibitor) beeinflussen über eine kompetitive Blockade an CTLA-4 bzw. PD-1 die Immunantwort.

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) und Programmed Death-Ligand 2 (PD-L2) blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist (1).

Der PD-1-Rezeptor zählt wie CTLA-4 mit seinen Liganden zu den Checkpoints des Immunsystems (15, 16). Der CTLA-4-Signalweg findet vor allem in einer frühen Phase der zellulären Immunantwort – dem „Priming“ – statt. Der PD-1-Signalweg hingegen entfaltet seine Wirkung insbesondere in einer späteren Phase der Immunantwort direkt am Tumor (16). Der Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-Signalweg) ist in Abbildung 1 dargestellt.

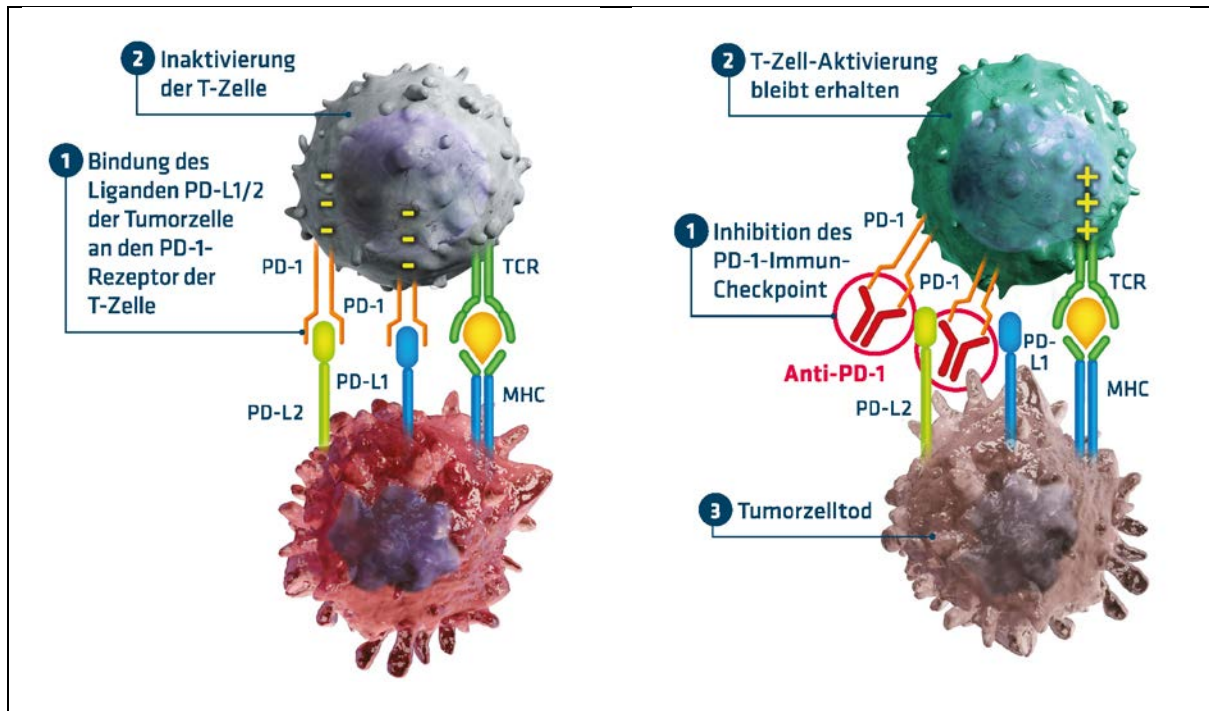


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

Quelle: Eigene Abbildung

Abbildung links: Durch die Bindung des PD-1-Rezeptors der T-Zelle mit PD-L1 und PD-L2 auf der Tumorzelle wird die T-Zelle inaktiviert.

Abbildung rechts: Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der gegen den Immune-Checkpoint-Rezeptor gerichtet ist und mit der Bindung an PD-1 die Interaktion zwischen Tumorzelle und T-Zelle im Mikromilieu des Tumors verhindert. Die PD-1-vermittelte Immunbremse kann gelöst und die anti-tumorale Immunantwort reaktiviert werden.

PD-1: Programmed Death 1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Death-Ligand 2; MHC: Major Histocompatibility Complex; TCR: T-Cell Receptor

Aufgrund des Wirkmechanismus unterscheiden sich immunonkologische Substanzen in Muster und Kinetik des klinischen Ansprechens von konventionellen Therapien.

Unter anderem kann es initial durch therapiebedingte Infiltration von Immunzellen in den Tumor zu einer temporären Größenzunahme kommen. Eine solche Größenzunahme des Tumors wird klassischerweise als Progress gewertet, in diesem Fall kann es sich jedoch auch um eine sogenannte Pseudoproggression handeln (17).

Der sich grundsätzlich von konventionellen Therapien unterscheidende Wirkmechanismus immunonkologischer Therapien erfordert zudem eine neue Gewichtung der bestehenden Effektivitätsmaße. Bisher lag der Fokus bei der Interpretation der Effektivität onkologischer Therapien neben dem Hazard Ratio auf dem medianen Überleben. Um das teilweise verzögerte Ansprechen und vor allem das verbesserte Gesamtüberleben für einen Teil der Patienten, welches sich durch immunonkologische Therapien erreichen lässt, präziser abzubilden, sollten nach Ansicht von Bristol-Myers Squibb (BMS) für die Bewertung der Immunonkologie in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zukunft andere Maße ergänzt werden (18, 19). Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten (1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahresüberlebensraten etc.) können das verbesserte Überleben für einen Teil der Patienten darstellen und sollten daher neben dem Hazard Ratio eine wichtige Rolle bei der Bewertung spielen. Zum anderen können, insbesondere bei verzögertem Ansprechen, Landmarkanalysen (20) – trotz der teilweise mit ihnen einhergehenden höheren Unsicherheit – wichtige Aussagen zur Effektivität von Immunonkologika treffen.

Auch das Nebenwirkungsprofil von PD-1-Inhibitoren unterscheidet sich von dem konventioneller Therapieansätze: sie zeigen spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen, die sich durch eine erhöhte bzw. übermäßig starke Immunaktivität erklären lassen. Dabei rufen Autoimmunprozesse entzündliche Reaktionen hervor, die unter anderem das Magen-Darm-System, die Haut, die Leber, die Lunge, aber auch endokrine Drüsen oder das Nervensystem betreffen können. Klassische, mit zytotoxischen Chemotherapien assoziierte Nebenwirkungen, wie Erbrechen, Alopezie oder hämatologische Veränderungen, treten hingegen üblicherweise kaum auf.

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 des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, SCCHN) mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie (nachfolgend: mit Progression während oder nach Platin) umfasst, werden im Folgenden in Tabelle 2-3 dargestellt. Die Darstellung entspricht den auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) identifizierten relevanten zugelassenen Wirkstoffen (21). Die Wirkstoffe sind nach Klassen laut aktuellem deutschem ATC-Code geordnet, wobei auch die einzelnen Ebenen angegeben sind (22). Alle für das Anwendungsgebiet relevanten Wirkstoffe sind der anatomischen Hauptgruppe (1. Ebene) „L Antineoplastische und immunmodulierende Mittel“ zugeordnet. Die Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

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

Pharmakotherapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, Anti-metaboliten, Folsäure-Analoga	L01BA01	Methotrexat	Methotrexat HC	Zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich (23).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmakotherapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, Antimetaboliten, Pyrimidin-Analoga	L01BC02	5-Fluorouracil	Benda-5 FU	Zur Behandlung bei lokal rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich. (24).
Anti-neoplastische Mittel, Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, Taxane	L01CD02	Docetaxel	Docetaxel Hospira 10 mg/ml	Kopf-Hals-Karzinome Docetaxel Hospira ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angezeigt (25).
Anti-neoplastische Mittel, Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen, andere zytotoxische Antibiotika	L01DC01	Bleomycin	BLEO-cell®	Bei Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals (26).
Anti-neoplastische Mittel, andere Antineoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen	L01XA01	Cisplatin	Cisplatin Teva®	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich (27).
Anti-neoplastische Mittel, andere Antineoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen	L01XA02	Carboplatin	axicarb®	Allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (28).
Anti-neoplastische Mittel, andere Antineoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper	L01XC06	Cetuximab	Erbitux®	Zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich <ul style="list-style-type: none"> in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung (29).

Wirkmechanismen

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

In Tabelle 2-4 werden die Wirkmechanismen der Substanzen, die zur Behandlung des SCCHN mit Progression während oder nach Platin zugelassen sind, dargestellt.

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Antineoplastische Mittel, Anti-Metaboliten, Folsäure-Analoga	Methotrexat	Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase. Dihydrofolat muss durch dieses Enzym zu Tetrahydrofolat reduziert werden, bevor dieses als Carrier für C1-Gruppen bei der Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten verwendet werden kann. Daher bewirkt Methotrexat eine Akkumulation zellulärer Folate und hemmt die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese, die DNA-Reparatur und Zellnachbildung. Die Thymidylatsynthese wird durch extrazelluläre Konzentrationen an freiem Methotrexat ab 10^{-8} mol/l und die Purinsynthese ab 10^{-7} mol/l gehemmt. Aktiv proliferierende Gewebe wie maligne Zellen, das Knochenmark, fetale Zellen, Mund- und Darm-Mukosa sowie die Zellen der Harnblase reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf diese Wirkung von Methotrexat (23).
Antineoplastische Mittel, Anti-Metaboliten, Pyrimidin-Analoga	5-Fluorouracil	Benda-5 FU ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches, fluoriertes Pyrimidinderivat. Intrazellulär entstehen die aktiven Metaboliten Fluorouridin-Triphosphat (FUTP) und Fluordesoxyuridin-Monophosphat (FdUMP). Diskutiert werden zumindest drei Wirkmechanismen: FUTP wird in Ribonukleinsäure (RNA) eingebaut und beeinträchtigt so die Proteinsynthese. Substrathemmung der Thymidilatsynthetase (Substrat: FdUMP mit deutlich höherer Affinität zur Thymidilatsynthetase als das natürliche Substrat Desoxyuridin-Monophosphat) führt zum sog. „Thyminarmen Zustand“ mit besonders ausgeprägten Wirkungen auf sich rasch teilende Zellen. Außerdem wird FdUMP nach Phosphorylierung zum Triphosphat als „falsches Nukleotid“ in DNA eingebaut und führt zu Strangbrüchen. Zur biochemischen Modulation von Fluoropyridin (5-FU) wird auch häufig Calciumfolinat genutzt, um dessen zytotoxische Aktivität zu erhöhen. 5-FU hemmt die Thymidilat-Synthese (TS), ein Schlüsselenzym, das an der Pyrimidin-Biosynthese beteiligt ist, und Calciumfolinat verstärkt die Hemmung von TS durch die Erhöhung des intrazellulären Folatpools, was den 5-FU/TS-Komplex stabilisiert und dessen Aktivität erhöht (24).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Antineoplastische Mittel, Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, Taxane	Docetaxel	<p>Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente.</p> <p>In-vitro -Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist.</p> <p>Docetaxel ist in vitro zytotoxisch gegenüber verschiedenen tierischen und menschlichen Tumorzelllinien und in klonogenen Assays gegen frisch biopsierte menschliche Tumorzellen. Docetaxel erreicht hohe intrazelluläre Konzentrationen und eine lange intrazelluläre Verweildauer. Zusätzlich war Docetaxel bei einigen, aber nicht allen Zelllinien aktiv, die vermehrt p-Glykoprotein bilden, das auf dem „Multidrug Resistance Gene“ codiert ist. In vivo wirkt Docetaxel unabhängig vom Applikationszeitplan und zeigt ein breites Aktivitätsspektrum gegenüber fortgeschrittenen Maustumoren und menschlichen Xenografttumoren (25).</p>
Antineoplastische Mittel, Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen, andere zytotoxische Antibiotika	Bleomycin	<p>Bleomycin vermag die Replikation von Säugerzellen, aber auch von Viren und Bakterien zu hemmen. Es entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch eine spezifische Bindung an Desoxyribonukleinsäure (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 Ribonukleinsäure (RNS)-Synthese. Die höchste Empfindlichkeit haben Zellen in der G2- und M-Phase des Zellzyklus. 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 (26).</p>
Antineoplastische Mittel, andere Antineoplastische Mittel, Platinhaltige Verbindungen	Cisplatin	<p>Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die ein Schwermetall enthält (cis-Diammindichloridoplatin[II]). Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge. Die Protein- und RNA-Synthese werden in geringerem Umfang gehemmt. Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, könnten auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylirender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar Zellzyklus unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden (27).</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Antineoplastische Mittel, andere Antineoplastische Mittel, Platinhaltige Verbindungen	Carboplatin	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 (28).
Antineoplastische Mittel, andere Antineoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper	Cetuximab	Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist. EGFR-Signalwege sind an der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, des Ablaufs des Zellzyklus, der Angiogenese, Zellmigration sowie der zellulären Invasion bzw. Metastasierung beteiligt. Cetuximab bindet an den EGFR mit einer ungefähr 5- bis 10-fach höheren Affinität als endogene Liganden. Cetuximab blockiert die Bindung endogener EGFR-Liganden und hemmt dadurch die Funktion des Rezeptors. Es induziert die Internalisierung des EGFR und kann somit zu dessen Downregulierung führen. Außerdem kann Cetuximab gezielt zytotoxische Effektorzellen des Immunsystems auf die EGFR-exprimierenden Tumorzellen lenken und auf diese Weise die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) vermitteln. Cetuximab bindet nicht an andere Rezeptoren der HER-Familie. Das vom Protoonkogen Ras (Rat Sarcoma) codierte Protein spielt eine zentrale, nachgeschaltete Rolle in der Signaltransduktionskette von EGFR. In Tumoren trägt die Aktivierung von Ras durch EGFR zur EGFR vermittelten gesteigerten Proliferation, zum Zellüberleben sowie zur Produktion angiogenesefördernder Faktoren bei. Ras ist eine der am häufigsten aktivierten Onkogenfamilien bei Krebserkrankungen des Menschen. Mutationen der Ras-Gene an bestimmten „Hotspots“ auf den Exons zwei, drei und vier bewirken die konstitutive Aktivierung der Ras-Proteine, unabhängig von einer Signalwirkung durch EGFR (29).

In Deutschland im Anwendungsgebiet eingesetzte, aber nicht zugelassene Substanzen

In der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie werden keine weiteren Substanzen aufgeführt, die im Rahmen des Off-Label-Use verordnungsfähig sind.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) ^b	nein	28 April 2017	G
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO [®] mit Stand April 2017 zu entnehmen.			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation von OPDIVO[®] mit Stand April 2017 (1).

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission ^a : 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 als Monotherapie ^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ^c	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	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.	11. Mai 2016

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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). ^d	
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016
<p>Zudem liegt die positive Opinion für OPDIVO zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie vor. Die Zulassung für diese Indikationserweiterung lag bei Redaktionsschluss noch nicht vor.</p> <p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p> <p>d: 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 von OPDIVO[®] mit Stand April 2017 zu entnehmen.</p>	

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 sind der deutschen Fachinformation von OPDIVO[®] mit Stand April 2017 (1) und den Informationen zu OPDIVO[®] auf der European Medicines Agency (EMA)-Seite (30) entnommen.

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 SCCHN mit Progression während oder nach Platin umfasst, wurden in dem Arzneimittel-Informationssystem PharmNet.Bund identifiziert (31). 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 empfohlenen Wirkstoffe wurden der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)) entnommen (<https://www.onkopedia.com> bzw. <https://www.awmf.org>).

Zur Prüfung der im Rahmen des Off-Label-Use verordnungsfähigen Wirkstoffe wurde die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie herangezogen.

Abschnitt 2.2

Die Informationen zu den jeweiligen Wirkstoffen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Sie wurden über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen (www.fachinfo.de). Zudem wurden Informationen zu OPDIVO[®] auf der EMA-Seite (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) verwendet.

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. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2017. München: Bristol-Myers Squibb GmbH Co KGaA; 2017. Available from: www.fachinfo.de.
2. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American journal of clinical oncology*. 2016;39(1):98-106.
3. Finn OJ. Cancer immunology. *The New England journal of medicine*. 2008;358(25):2704-15.
4. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature immunology*. 2013;14(10):1014-22.
5. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
6. Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN. Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. Vande Woude GF, Klein G, editors. *Advances in Cancer Research*: 90: Elsevier; 2003. p. 157-77.
7. 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.
8. 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.
9. Pardoll D, Drake C. 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 : JNCCN*. 2011;9(9):1011-8.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2016. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. Malignes Melanom S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms": Version 2.0, Juli 2016, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. 2016. Available from: <http://leitlinienprogramm->

- onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf.
13. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
 14. European Association of Urology. Guidelines - 2016 edition. 2016. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>.
 15. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Advances in immunology*. 2006;90:297-339.
 16. 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.
 17. Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(23):7116-8.
 18. Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2013;1:18.
 19. 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;2015:865101.
 20. 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.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2016-B-175 Nivolumab. 2017.
 22. DIMDI - WIdO Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017 Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2017. Available from: http://wido.de/amtl_atc-code.html.
 23. Medac. Fachinformation Methotrexat HC 1000 mg Lösung medac; Stand: Januar 2015. Hamburg: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
 24. Bendalis. Fachinformation Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung; Stand: November 2013. Oberhaching: BENDALIS GmbH; 2013. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
 25. Pfizer. Fachinformation DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2016. Berlin: PFIZER PHARMA PFE GmbH; 2016. Available from: www.fachinfo.de.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. cell pharm. Fachinformation BLEO-cell; Stand: Februar 2014. Bad Vilbel: cell pharm GmbH; 2014. Available from: <http://fachinformation.srz.de/pdf/cellpharm/bleo-cellpulverzurherstellungeinerinjektionsl%C3%B6sung.pdf>.
27. Teva. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2015. Ulm: TEVA GmbH; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
28. axios. Fachinformation axicarb 10 mg/ml Infusionslösung; Stand: Dezember 2008. Bielefeld: axios Pharma GmbH; 2008. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
29. Merck. Fachinformation Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung; Stand: Juni 2014. Darmstadt: Merck KGaA; 2014. Available from: www.fachinfo.de.
30. European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation), Opdivo Nivolumab. EMA/CHMP/251204/2017; 21. April 2017. 2017.
31. PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem. 2017. 25. Januar 2017. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.