

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2 H

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.06.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Verzeichnis eigener Tabellen

Tabelle 2-A: Zugelassene und empfohlene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet	11
Tabelle 2-B: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B-MS	Bristol-Myers Squibb
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen 4
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
dFdC	2'-difluoro 2'-deoxycytidine, Gemcitabin
dFdCDP	Gemcitabin-diphosphat
dFdCTP	Gemcitabin-triphosphat
dCTP	deoxynucleosidtriphosphat
DNA/DNS	Deoxyribonukleinsäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgG4	Immunoglobulin G4
MHC	Major Histocompatibility Complex
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinoms (non small cellular lung carcinoma)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
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 Tumorantigenenerkennung 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 PD-1 (Programmed Death-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 PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) und PD-L2 (Programmed Death-Ligand 2) 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.

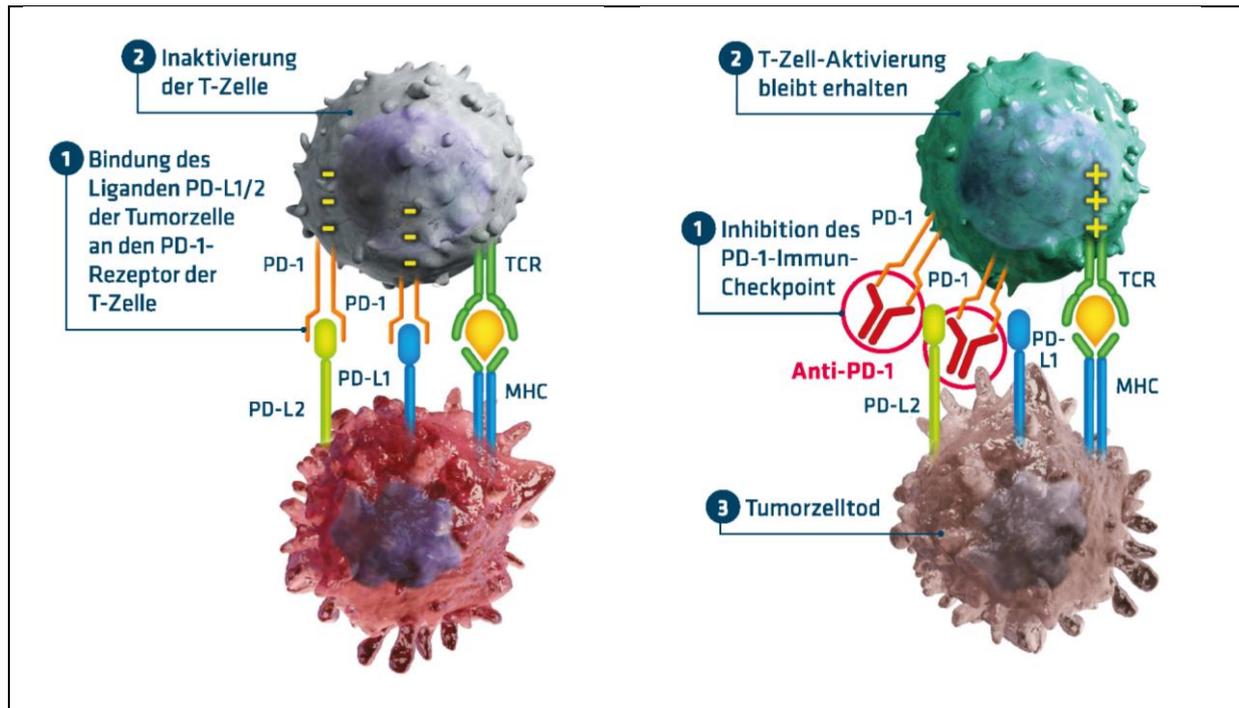


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

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 Immun-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.

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 lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms umfasst, werden im Folgenden in Tabelle 2-A dargestellt. Die Darstellung entspricht den auch vom G-BA identifizierten relevanten zugelassenen Wirkstoffen (17). Die Wirkstoffe sind nach Klassen laut aktuellem deutschen ATC-Code geordnet, wobei auch die einzelnen Ebenen angegeben sind (18). 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-A: Zugelassene und empfohlene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
L01XA01	Cisplatin	<p>Cisplatin-HAEMATO 1 mg/ml Konzentrat</p> <p>Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat</p> <p>Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac</p> <p>Cisplatin-Lösung Ribosepharm</p>	<p>Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des:</p> <p>(...)</p> <p>– fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms</p> <p>(...)</p> <p>Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.</p> <p>(...) (19, 20)</p> <p>(...)</p> <p>– fortgeschrittene Harnblasenkarzinome</p> <p>(...) (21)</p> <p>(...)</p> <p>Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <p>(...)</p> <p>– zur palliativen Polychemotherapie bei fortgeschrittenen Harnblasenkarzinomen</p> <p>(...) (22)</p>
L01DB01	Doxorubicinhydrochlorid	<p>Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung</p> <p>Doxorubicinhydrochlorid Teva®</p>	<p>(...)</p> <p>– systemische Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Harnblasenkarzinome</p> <p>(...) (23)</p> <p>(...)</p> <p>– systemische Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Harnblasenkarzinome</p> <p>(...)</p> <p>Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.</p> <p>(...) (24)</p>
L01BC05	Gemcitabinhydrochlorid	<p>Gemcitabin-GRY® 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</p> <p>Gemcitabin-HAEMATO 200mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</p>	<p>- Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.</p> <p>(...) (25-34)</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		<p>Gemcitabin-HAEMATO 1000 mg, 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</p> <p>Gemcitabin Hospira 38mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</p> <p>Gemcitabin Kabi 38 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</p> <p>Gemcitabin Kabi 38 mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</p> <p>Gemcitabin onkovis 200 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</p> <p>Gemcitabin onkovis 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</p> <p>Gemcitabine SUN 1 g, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</p> <p>Gemcitabine SUN 200 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung</p>	
L01BA01	Methotrexat	<p>Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung</p> <p>Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung</p>	<p>Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: (...) - Harnblasenkarzinomen– in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln (...) (35, 36)</p>
L01CA05	Vinflunin (als Bis[(R,R)-tartrat])	<p>Jaylor 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</p>	<p>Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszell- karzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem Performance Status ≥ 2 wurden nicht untersucht. (37)</p>

Wirkmechanismen

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

In 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.

Tabelle 2-B: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe

Wirkstoff	Wirkmechanismus
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.</p> <p>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.</p> <p>(19, 20)</p> <p>Cisplatin ist ein anorganischer Schwermetallkomplex mit zytostatischer Wirkung. Wenngleich Cisplatin auch direkt mit Makromolekülen reagieren kann, wird doch angenommen, dass es überwiegend in wässriger Lösung, streng abhängig vom pH-Wert, zunächst einem Ligandenaustausch unterliegt und erst dann rasch reagiert. Der hohe Chloridgehalt im Serum hält Cisplatin zunächst in der Dichloro-Form, so dass der Ligandenaustausch zum größten Teil erst nach Diffusion durch die Zellmembran im Zytoplasma erfolgt.</p> <p>Cisplatin entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch Bindung an alle DNS-Basen, wobei allerdings die N-7-Position des Guanins und des Adenins bevorzugt wird. Die Bindung pro Gramm Makromolekül an RNS ist dabei stärker als an DNS und diejenige an DNS stärker als an Proteine. Den Hauptanteil an DNS-Addukten bilden dabei Monostrangaddukte, die Adenin mit Guanin oder Guanin mit Guanin vernetzen und zusammen ca. 90 % ausmachen. Von besonderer Bedeutung für die zytostatische Wirkung des Cisplatins ist aber die Ausbildung von Quervernetzungen („crosslinks“), obwohl diese quantitativ nur ca. 5 % aller DNS-Addukte ausmachen.</p> <p>Eine Resistenz gegenüber Cisplatin kann durch stufenweise Vorbehandlung in vitro mit Cisplatin induziert werden. Als relevante Resistenzmechanismen werden eine durch Zellmembranfaktoren bedingte geringere Pharmakonaufnahme, eine Anhebung des Sulfhydrylgehaltes (z. B. Glutathion, Metallothionein) im Zytosol und/oder vermehrte DNS-Reparatur angesehen.</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	(21, 22)
Doxorubicin-hydrochlorid	<p>(...) Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazyklinantibiotika mit antineoplastischen Eigenschaften, das aus <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> 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> <ul style="list-style-type: none"> - DNA-Bindungsfähigkeit und daraus folgende Interkalation zwischen Basenpaaren, was zu einer sterischen Hinderung der DNA- und RNA-Synthese führt - Bildung freier Radikale - direkte Membranwirkung - Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität (...) <p>(23)</p> <p>(...) Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline und ist ein zytostatisches Antibiotikum, das aus Kulturen von <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> isoliert wurde. Es wird mittlerweile semisynthetisch aus Daunorubicin hergestellt. Doxorubicin ist stark gewebereizend. Die biologische Aktivität von Doxorubicin wird dessen DNA-Bindungsfähigkeit zugeschrieben, die zur Hemmung des für die DNA-Replikation und DNA-Transkription unverzichtbaren enzymatischen Systems führt. Die Blockierung des Zellzyklus scheint während der S-Phase und der Mitose am stärksten zu sein, jedoch wurde eine Hemmung auch während anderen Zellzyklusphasen beobachtet. (...)</p> <p>(24)</p>
Gemcitabin hydrochlorid	<p>Zytotoxische Aktivität in Zellkulturmodellen</p> <p>Gemcitabin wirkt in zahlreichen Kulturen von menschlichen und murinen Tumorzellen deutlich zytotoxisch. Es wirkt zellphasenspezifisch, wobei hauptsächlich Zellen während der DNA-Synthese (S-Phase) abgetötet werden; unter bestimmten Bedingungen wird die Zellprogression am Übergang von der G1- zur S-Phase blockiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin in vitro ist sowohl konzentrations- als auch zeitabhängig.</p> <p>Antitumor-Aktivität in präklinischen Modellen</p> <p>Die Antitumoraktivität von Gemcitabin in Tumormodellen am Tier ist abhängig von der Häufigkeit der Verabreichung. Wird Gemcitabin täglich verabreicht, ist die Letalität unter den Tieren bei minimaler Antitumor-Aktivität deutlich erhöht. Wenn dagegen Gemcitabin jeden dritten oder vierten Tag verabreicht wird, können Mäusen nicht letale Dosen mit hervorragender Aktivität gegen ein breites Spektrum von Tumoren verabreicht werden.</p> <p>Wirkmechanismus</p> <p>Zellmetabolismus und Wirkmechanismus: Gemcitabin (dFdC), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nucleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nucleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNA-Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonucleotidreduktase, welche die Reaktionen katalysiert, welche Deoxynucleosidtriphosphate (dCTP) für die DNA-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Deoxynucleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNA (Selbst-Potenzierung). Außerdem kann in geringem Ausmaß ebenfalls Gemcitabin in die RNA eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNA verstärkt. Die DNA-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNA-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNA eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nucleotids in den DNA-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNA-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNA scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren.</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>Klinische Daten</p> <p>Harnblasenkarzinom: Eine randomisierte Phase-III-Studie mit 405 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Übergangszellkarzinom des Urothels zeigte keine Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsarmen Gemcitabin/Cisplatin versus Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin (MVAC), in Bezug auf das mediane Überleben (12,8 und 14,8 Monate, $p=0,547$), auf die Zeit bis zur Tumorprogression (7,4 und 7,6 Monate, $p=0,842$) und die Ansprechrates (49,4% und 45,7%, $p=0,512$). Allerdings hatte die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin ein besseres Toxizitätsprofil als MVAC. (...)</p> <p>(25-34)</p>
Methotrexat	<p>Methotrexat gehört zu den antineoplastischen Antimetaboliten. Es hemmt den Folsäurestoffwechsel aufgrund seiner Wirkung auf Dihydrofolat-Reduktase und verringert so die reduzierten Folat-Reserven, welche wichtige Co-Faktoren insbesondere für die DNA-Synthese, Purin-Synthese und Protein-Synthese sind. Darüber hinaus hat das Arzneimittel immunsuppressive und entzündungshemmende Wirkungen.</p> <p>(35, 36)</p>
Vinflunin (als Bis[(R,R)-tartrat])	<p>Vinflunin bindet an Tubulin an oder in der Nähe von Vinca-Bindungsstellen und verhindert somit die Polymerisation zu Mikrotubuli. Vinflunin bewirkt in der Folge eine Suppression der Filamentbewegung (Treadmilling), eine Störung der Dynamik der Mikrotubuli, eine Inhibierung der Mitose und eine Induktion der Apoptose. Vinflunin zeigt in-vivo eine signifikante antitumorale Wirksamkeit gegen ein großes Spektrum humaner Mausxenotransplantate; diese Wirksamkeit ergab sich sowohl hinsichtlich der Überlebenszeitverlängerung wie auch hinsichtlich der Inhibition des Tumorwachstums.</p> <p>(37)</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 als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	nein	02. Juni 2017	H
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 Juni 2017.

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.(1)	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
<i>Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission^(a):</i> 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 nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.(1) ^(c)	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.(1)	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).(1) ^(d)	11. Mai 2016
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.(1)	21. November 2016
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des	28. April 2017

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1).(1) ^(d)	
<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[®] zu entnehmen.</p>	

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 Juni 2017) und dem Register zugelassener Arzneimittel der Europäischen Kommission entnommen (1).

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 Harnblasenkarzinom umfasst, wurden in dem Arzneimittel-Informationssystem PharmNet.Bund identifiziert (38). 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, AWMF) entnommen (<https://www.onkopedia.com> bzw. <https://www.awmf.org>).

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. Bristol-Myers Squibb GmbH Co KGaA. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2017. [Aufgerufen am 26.06.2017]. URL: 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 Feb;39(1):98-106.Epub 2015/11/13.
3. Finn OJ. Cancer immunology. *The New England journal of medicine*. 2008 Jun 19;358(25):2704-15.
4. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature immunology*. 2013 Oct;14(10):1014-22.Epub 2013/09/21.
5. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004 Aug;21(2):137-48.
6. Guevara-Patino JA TM, 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 Sep;6(3):233-7.Epub 2006/10/05.
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 Feb 01;13(3):785-8.Epub 2007/02/10.
9. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *The Journal of experimental medicine*. 2012 Feb 13;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 Sep 01;9(9):1011-8.Epub 2011/09/16.
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. [online]. 2016. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.

12. Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF. Malignes Melanom S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms": Version 2.0, Juli 2016, AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. [online]. 2016. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Melanom-OL-Langversion-V1.1.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 Sep;26 Suppl 5:v126-32.

14. European Association of Urology. Guidelines - 2016 edition. [online]. 2016. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: <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.Epub 2006/05/30.

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 Jun 28;366(26):2443-54.Epub 2012/06/05.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-074 Nivolumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2016.

18. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017 [online]. 2016. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: http://wido.de/amtl_atc-code.html.

19. HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Cisplatin-HAEMATO 1 mg/ml [online]. 6.2012. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.

20. Teva. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg/ml [online]. 5.2016. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.

21. medac. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac [online]. 1.2014. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.

22. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg 0,5 mg/ml [online]. 02.2017. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

23. Bendalis GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml [online]. 5.2014. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
24. Teva. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® [online]. 5.2016. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
25. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml [online]. 1.2015. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
26. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml [online]. 3.2015. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
27. HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Gemcitabin-HAEMATO 200 mg [online]. 3.2010. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
28. HAEMATO PHARM AG. Fachinformation Gemcitabin-HAEMATO 1000mg [online]. 3.2010. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
29. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 1000 mg [online]. 3.2014. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
30. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 200 mg [online]. 4.2014. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
31. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Gemcitabin Hospira 38 mg/ml [online]. 6.2016. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
32. SUN Pharmaceuticals Germany GmbH. Fachinformation Gemcitabine SUN 1 g [online]. 10.2013. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
33. Teva. Fachinformation Gemcitabin-GRY® [online]. 6.2014. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
34. SUN Pharmaceuticals Germany GmbH. Fachinformation Gemcitabine SUN 200 mg [online]. 10.2013. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
35. medac. Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml [online]. 4.2015. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
36. medac. Fachinformation Methotrexat medac 100 mg/ml [online]. 4.2015. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.
37. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Javlor® 25 mg/ml [online]. 6.2014. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: www.fachinfo.de.

38. PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem [online]. 2017. [Aufgerufen am 15.05.2017]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.