

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Ipilimumab (Yervoy®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.02.2018

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....                                 | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....                               | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....                               | <b>4</b> |
| <b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....                | <b>6</b> |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                    | 6        |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....              | 6        |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....        | 7        |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....                          | 19       |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....  | 19       |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 20       |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....   | 21       |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 .....                              | 22       |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....  | 6            |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....  | 7            |
| Tabelle 2-3: Pharmakokinetische Parameter für Ipilimumab während des 1. Zyklus für Kinder/Jugendliche < 12 Jahre, ≥ 12 bis < 21 Jahre und Erwachsene ..... | 12           |
| Tabelle 2-4: Zugelassene Wirkstoffe für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms ...  | 15           |
| Tabelle 2-5: Wirkmechanismen der für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen Wirkstoffe .....   | 17           |
| Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....   | 19           |
| Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 20           |

## Abbildungsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab (CTLA-4-inhibierender Antikörper) ..... | 9            |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| APC              | Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)  |
| ATC              | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem  |
| atd              | arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank   |
| AUC              | Area under the curve   |
| B-MS             | Bristol-Myers Squibb   |
| BRAF             | v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B  |
| C                | Concentration (Konzentration)  |
| CD               | Cluster of Differentiation   |
| CHMP             | Committee for Human Medicinal Products for Human Use<br>(Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur) |
| Cl               | Clearance  |
| C <sub>max</sub> | maximale Plasmakonzentration   |
| C <sub>min</sub> | minimale Plasmakonzentration   |
| CTLA-4           | Zytotoxisches T Lymphozyten-Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)   |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie   |
| CV               | Coefficient of Variation (Variantionskoeffizient)  |
| DNS/DNA          | Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)  |
| EC               | European Commission (Europäische Kommission)   |
| EG               | Europäische Gemeinschaft   |
| EMA              | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)  |
| ERK              | Extrazellulär signalregulierte Kinase (Extracellular-signal Regulated Kinase)  |
| EU               | Europäische Union  |
| GM-CSF           | Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierender Faktor   |
| HSV-1            | Herpes simplex-Virus Typ 1   |
| HuMAb            | Humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper  |
| Ig               | Immunglobulin  |
| MAPK             | Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Mitogen-Activated Protein-Kinase)  |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| MEK              | Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase) |
| k.A.             | keine Angabe   |
| kg               | Kilogramm  |
| L                | Liter  |
| µg               | Mikrogramm   |
| mg               | Milligramm   |
| ml               | Milliliter   |
| MHC              | Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (Major Histocompatibility Complex)  |
| N                | Anzahl Patienten   |
| OS               | Gesamtüberleben (Overall Survival)   |
| PD-1             | Programmed Cell Death Protein-1  |
| PD-L1            | Programmed Death-Ligand 1  |
| PD-L2            | Programmed Death-Ligand 2  |
| PFS              | Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)   |
| PZN              | Pharmazentralnummer  |
| T <sub>1/2</sub> | Halbwertszeit  |
| TCR              | T-Cell Receptor  |
| V <sub>ss</sub>  | Verteilungsvolumen im steady state   |

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                     |            |
|---------------------|------------|
| <b>Wirkstoff:</b>   | Ipilimumab |
| <b>Handelsname:</b> | Yervoy®    |
| <b>ATC-Code:</b>    | L01XC11    |

*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 |
|---------------------------|------------------|------------|---------------|
| 8869134                   | EU/1/11/698/001  | 5 mg/ml    | 10 ml         |
| 8869140                   | EU/1/11/698/002  | 5 mg/ml    | 40 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.*

Aufgrund der Seltenheit und der Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei den besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten unterliegen Studiendesign und Patientenanzahl einer Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet einigen Besonderheiten und Limitationen. Daher erfolgt die Nutzenbewertung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren basierend auf einem Evidenztransfer, der gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 [1] und in Bezug auf den Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur, EMA) [2] eine Extrapolation von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten zulässt.

Die Voraussetzung für einen solchen Evidenztransfer ist eine adäquate Vergleichbarkeit verschiedener Aspekte zwischen der Ausgangspopulation (Erwachsene) und der Zielpopulation (*hier*: Jugendliche ab 12 Jahren) [2]. So müssen u.a. ein vergleichbarer Wirkmechanismus sowie eine vergleichbare Pharmakokinetik gegeben sein. Dies wird für Ipilimumab im Folgenden dargestellt.

Weitere Aspekte im Bezug auf die Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sind in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 C beschrieben.

#### Wirkmechanismus

Mit der Zulassung von Ipilimumab im Jahr 2011 als erster Checkpoint-Inhibitor wurde die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen nachhaltig verändert und gab diesen Patienten erstmalig die Chance auf ein Langzeitüberleben [3, 4].

Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der als Inhibitor des zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4, CTLA-4) über eine Aktivierung des Immunsystems wirkt [3, 5]. 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 [6].



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 [7].

Trotz der effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen [8, 9]. Teilweise reduzieren die Tumorzellen die Antigenpräsentation oder hemmen die Antwort der T-Zellen über inhibitorische Zytokine und verschiedene Checkpoint-Moleküle an den T-Zellen [10]. 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 [11].

Eine besondere Rolle in diesem Prozess spielt die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints [11]. Tumorzellen können bestimmte Immun-Checkpoints zusätzlich aktivieren oder deaktivieren und verstärken so die Hemmung der Immunantwort [12].

CTLA-4 zählt mit seinen Liganden zu den Checkpoints des Immunsystems [13, 14]. Der CTLA-4-Signalweg findet vor allem in einer frühen Phase der zellulären Immunantwort – dem „Priming“ – statt. Ipilimumab ist ein blockierender, spezifischer Antikörper gegen CTLA-4 und ermöglicht über eine kompetitive Blockade an CTLA-4 die länger anhaltende Bindung des obligaten Co-Stimulus einer T-Zell-Aktivierung CD28 an den B7-Komplex antigenpräsentierender Zellen (APC). Durch die Blockade von CTLA-4 wird die Stimulation und Proliferation aktivierter antigenspezifischer T-Lymphozyten aufrecht erhalten [15, 16]. Darüberhinaus trägt auch die selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen durch Ipilimumab zur Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen bei. Ipilimumab greift somit als Checkpoint-Inhibitor in den CTLA-4-Signalweg ein, kann die „Immunbremse“ lösen und auf diese Weise das Immunsystem reaktivieren. Der Wirkmechanismus von Ipilimumab ist in Abbildung 2-1 dargestellt.

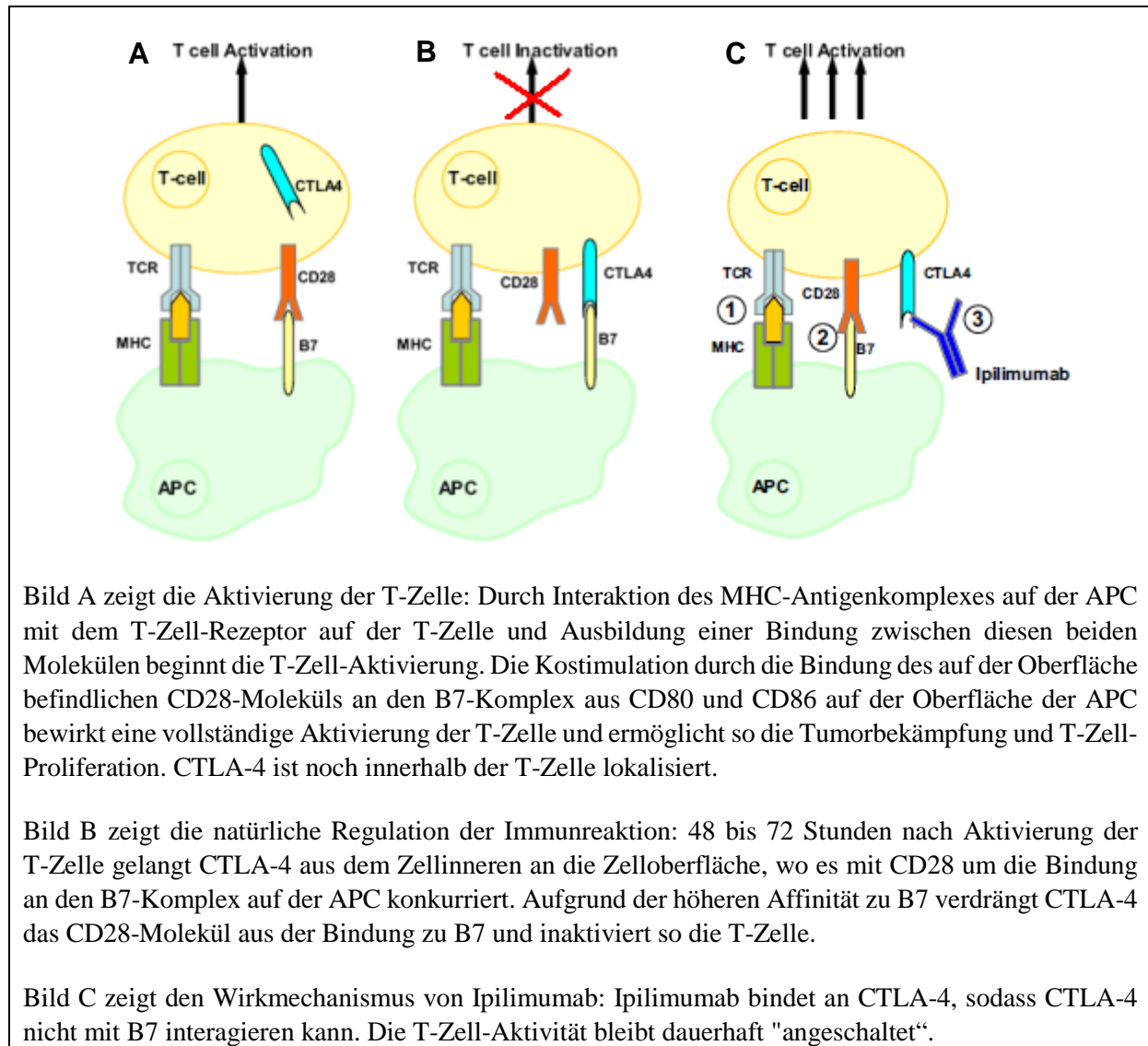


Abbildung 2-1: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab (CTLA-4-inhibierender Antikörper)

Quelle: Adaptiert nach Kaehler et al. 2010 [16]

APC: Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell); CD: Cluster of Differentiation; CTLA-4: Zytotoxisches T Lymphozyten-Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4); MHC: Major Histocompatibility Complex; TCR: T-Cell Receptor

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 [17-20].

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 Pseudoprogression handeln [21].

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 (B-MS) für die Bewertung der Immunonkologie in Zukunft weitere Maße ergänzt werden [22, 23]. 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 [24] – trotz der teilweise mit ihnen einhergehenden höheren Unsicherheit – wichtige Aussagen zur Effektivität von Immunonkologika treffen.

Auch das Nebenwirkungsprofil von Immunonkologika wie dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab 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 (zur Übertragbarkeit des Nebenwirkungsprofils von Erwachsenen auf Jugendliche ab 12 Jahren siehe Modul 4).

### ***Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen***

Die Ausreifung und Differenzierung von T-Zellen erfolgt im Thymus, einem primären lymphatischen Organ und beginnt bereits vor der Geburt. Der Thymus wächst noch die ersten Jahre im Kindesalter und bildet sich im Laufe des Älterwerdens immer mehr zurück, womit er auch seine Funktion immer mehr verliert. Der größte Teil der Ausreifung und Differenzierung von T-Zellen ist bereits vor Beginn der Rückbildung abgeschlossen und ein Reservoir an gereiften T-Zellen ist folglich bis zum 12. Lebensjahr aufgebaut [25-28]. Je nach Bedarf und Antigenkontakt vermehren sich die gereiften T-Zellen in sekundären lymphatischen Organen wie der Milz und den Lymphknoten und können aktiviert und deaktiviert werden [26].

Es gibt somit keinen maßgeblichen Unterschied des im Rahmen der Deaktivierung von gereiften T-Zellen ablaufenden CTLA-4-Signalwegs zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Eine Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus von Ipilimumab über die CTLA-4-Inhibition ist gegeben.

**Pharmakokinetik**

Bei 785 untersuchten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die alle 3 Wochen 4 Induktionsdosen zwischen 0,3 mg/kg und 10 mg/kg Ipilimumab erhielten, verhielten sich die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ), die minimale Plasmakonzentration ( $C_{\min}$ ) und die Area Under the Curve (AUC) proportional zur Dosis. Die Clearance war bei wiederholter Ipilimumab-Gabe alle 3 Wochen zeitinvariant und die systemische Akkumulation war nur minimal (höchstens 1,5-facher Akkumulationsindex). Nach der 3. Dosis stellte sich ein Steady-State-Level ein [3].

Eine Populations-Pharmakokinetik-Analyse ergab folgende mittlere Parameter von Ipilimumab (Variationskoeffizient in Prozent) [3]:

- terminale Halbwertszeit: 15,4 Tage (34,4 %)
- systemische Clearance: 16,8 ml/h (38,1 %)
- Verteilungsvolumen im Steady-State: 7,47 l (10,1 %)

Die im Steady-State erreichte mittlere  $C_{\min}$  (Variationskoeffizient in Prozent) mit dem Induktionsregime in der Dosierung 3 mg/kg betrug 19,4 µg/ml (74,6 %) [3].

Mit höherem Körpergewicht und höherer Laktatdehydrogenase vor Therapiebeginn stieg die Clearance an. Alter (23 bis 88 Jahre), Geschlecht, gleichzeitiger Einsatz von Budesonid oder Dacarbazin, Performance Status, HLA-A2\*0201-Status, leicht eingeschränkte Nierenfunktion, Immunogenität und eine frühere Tumorthherapie beeinflussten die Clearance nicht [3].

Eine Exposure-Response-Analyse von 497 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zeigte, dass das Gesamtüberleben unabhängig von einer früheren Tumorthherapie war und mit höherer  $C_{\min}$  (Steady-State)-Plasmakonzentration anstieg [3].

***Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen***

Die Pharmakokinetik von Ipilimumab bei pädiatrischen Patienten wurde in den Studien CA184-070 und CA184-178 untersucht [29, 30].

In der Pharmakokinetik-Studie CA184-070 zeigten sich für die pädiatrische Population im Vergleich zu den Ergebnissen der Erwachsenen-Studien CA184-007 und CA184-008 mit 10 mg/kg Ipilimumab vergleichbare Ergebnisse für relevante pharmakokinetische Parameter (Tabelle 2-3). Es zeigte sich kein maßgeblicher Unterschied für  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-21}$  und  $C_{\text{trough}}$  zwischen Kindern  $\geq 2$  bis  $< 12$  Jahren, Jugendlichen  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren und Erwachsenen. Insgesamt bestätigte die EMA im Jahr 2015 für die damals eingereichten Ergebnisse zur Studie CA184-070 eine Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik zwischen der pädiatrischen Population und Erwachsenen [31].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Pharmakokinetische Parameter für Ipilimumab während des 1. Zyklus für Kinder/Jugendliche &lt; 12 Jahre, ≥ 12 bis &lt; 21 Jahre und Erwachsene

|  | < 12 Jahre       |                                  | ≥ 12 bis < 21 Jahre             |                   | Erwachsene                                      |
|--|------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------|---|
|  | Studie CA184-070 |                                  | Studie CA184-070                |                   | Studien <sup>a</sup><br>CA184-007,<br>CA184-008 |
| Dosierung<br>(Anzahl<br>Patienten)<br>Pharmako-<br>kinetischer<br>Parameter<br>(CV%)   | 5 mg/kg<br>N = 5 | 10 mg/kg<br>N = 3-4 <sup>b</sup> | 5 mg/kg<br>N = 5-7 <sup>c</sup> | 10 mg/kg<br>N = 8 | 10 mg/kg<br>N = 15                              |
| C <sub>max</sub> (µg/ml)   | 93<br>(13 %)     | 193<br>(17 %)                    | 91<br>(25 %)                    | 203<br>(22 %)     | 205<br>(19 %)                                   |
| AUC <sub>0-21</sub><br>(µg.h/ml)   | 16318<br>(20 %)  | 37053<br>(18 %)                  | 12681<br>(73 %)                 | 36751<br>(14 %)   | 34176<br>(19 %)                                 |
| Cl (ml/h/kg) <sup>d</sup>  | 0,20<br>(39 %)   | 0,18<br>(27 %)                   | 0,22<br>(53 %)                  | 0,19<br>(24 %)    | 0,24<br>(k.A.)                                  |
| V <sub>ss</sub> (L/kg)   | 0,095<br>(5 %)   | 0,085<br>(6 %)                   | 0,065<br>(17 %)                 | 0,079<br>(24 %)   | 0,077<br>(k.A.)                                 |
| T <sub>1/2</sub> (Tage)  | 14,3<br>(5 %)    | 14,1<br>(3 %)                    | 9,8<br>(5 %)                    | 12,7<br>(5 %)     | 9,5<br>(k.A.)                                   |
| C <sub>trough</sub><br>(µg/ml) <sup>e</sup>  | 19<br>N = 4      | 45<br>N = 2                      | 28<br>N = 4                     | 33<br>N = 7       | 57<br>(k.A.)                                    |
| <p>AUC = Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve); C = Concentration (Konzentration); Cl = Clearance; k.A. = keine Angabe; kg = Kilogramm; CV = Coefficient of Variation (Variationskoeffizient); L = Liter; ml = Milliliter; N = Anzahl Patienten; T<sub>1/2</sub> = Halbwertszeit; V<sub>ss</sub> = Verteilungsvolumen im steady state; µg = Mikrogramm</p> <p>a) Erwachsenen-Daten gemäß European Public Assessment Report zu Ipilimumab [32].</p> <p>b) N = 4 für C<sub>max</sub>, N = 3 für AUC<sub>0-21</sub>, Cl, V<sub>ss</sub> und T<sub>1/2</sub>.</p> <p>c) N = 7 für C<sub>max</sub> und AUC<sub>0-21</sub>, N = 5 für Cl, V<sub>ss</sub> und T<sub>1/2</sub>.</p> <p>d) Für die Berechnung der Clearance für Erwachsene wurde ein Körpergewicht von 75 kg zugrundegelegt.</p> <p>e) Bei Patienten &lt; 12 Jahre wurde C<sub>trough</sub> am Ende des 2. Zyklus bestimmt, bei Patienten ≥ 12 bis &lt; 21 Jahre und bei Erwachsenen am Ende des 3. Zyklus.</p> |                  |                                  |                                 |                   |   |

Quelle: [31]

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse unter Verwendung von verfügbaren gepoolten Daten von 565 Patienten aus 4 Phase-2-Erwachsenenstudien (N=521) und 2 pädiatrischen Studien (N=44) nahm die Clearance von Ipilimumab mit steigendem Ausgangskörpergewicht zu. Das Alter (2-87 Jahre) hatte keine klinisch wichtige Auswirkung auf die Clearance von Ipilimumab. Die geschätzte geometrische mittlere Clearance (CL) beträgt bei jugendlichen Patienten im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren 8,72 ml/h. Expositionen bei Jugendlichen sind vergleichbar mit denen bei Erwachsenen, die die gleiche mg/kg-Dosis erhalten. Basierend auf der Simulation in Erwachsenen und pädiatrischen Patienten wird eine vergleichbare Exposition bei Erwachsenen und Kindern in der empfohlenen Dosis von 3 mg/kg alle 3 Wochen erreicht [3].

Demzufolge ist eine Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik von Ipilimumab zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen gegeben.

### **Fazit für den Evidenztransfer**

Der Wirkmechanismus und die Pharmakokinetik von Ipilimumab sind für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene vergleichbar. Damit sind diese Aspekte der Voraussetzung der adäquaten Vergleichbarkeit für einen Evidenztransfer gemäß dem Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA [2] erfüllt.

Auch aus Sicht der EMA ist die Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus und der Pharmakokinetik gegeben, welche auch im Rahmen der Zulassung von Ipilimumab für die pädiatrische Patientenpopulation wichtige Kriterien für den Evidenztransfer dargestellt haben [33]:

*“Aufgrund des Wirkmechanismus und der vergleichbaren Pharmakokinetik von Ipilimumab zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten, kann bei pädiatrischen Patienten sehr wahrscheinlich der gleiche vorteilhafte Behandlungseffekt wie bei Erwachsenen erzielt werden, weshalb das CHMP einer Zulassungserweiterung auf die pädiatrische Indikation zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter, zugestimmt hat.“<sup>1</sup>*

*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.*

---

<sup>1</sup> “Given the mechanism of action of ipilimumab and the overlapping PK exposures in paediatric and adult patients, it is very likely that paediatric patients may derive the same beneficial treatment effect as adults and hence, the CHMP has agreed to a paediatric indication for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adolescents 12 years of age and older.”

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen sind die folgenden zehn Wirkstoffe, zum Teil auch als Kombinationstherapie, zugelassen (Tabelle 2-4): Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib [3, 34-42].

Bis auf Ipilimumab ist keiner der Wirkstoffe explizit für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen. Lediglich für die Wirkstoffe Dacarbazin und Lomustin sind die in den Fachinformationen angegebenen Anwendungsgebiete nicht auf den Einsatz bei Erwachsenen einschränkt [36, 37, 43]. Allerdings entspricht die fehlende formale Einschränkung auf erwachsene Patienten nach Ansicht von B-MS eher dem Vorgehen der Zulassungsbehörden zum Zeitpunkt der Zulassung von Dacarbazin und Lomustin als einer Zulassung explizit für pädiatrische Patienten, da keiner der jeweiligen Fachinformationen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen oder spezielle Angaben zur Anwendung zu entnehmen sind [36, 37, 43]. In den jeweiligen Fachinformationen zu Dacarbazin ist sogar angegeben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern/Jugendlichen bisher noch nicht erwiesen sei und solange keine weiteren Erfahrungswerte vorlägen, noch keine speziellen Empfehlungen für die Verwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen gegeben werden könnten [36, 37, 43].

Zudem wird Dacarbazin in der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) für Erwachsene nur noch nachrangig empfohlen, wenn überlegene Therapieoptionen wie Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-inhibierende Antikörper oder v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF)/Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (MEK)-Inhibitoren nicht infrage kommen [17, 44]. Lomustin ist ausschließlich als Kombinationstherapie zugelassen, ein bestimmter Kombinationspartner wird in der Fachinformation nicht benannt [36]. Lomustin wird in der S3-Leitlinie als Kombinationstherapie mit Bleomycin/Vincristin/Dacarbazin (sogen. BOLD-Regime) genannt [17]. Bleomycin und Vincristin sind in Deutschland aber nicht zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen [45, 46].

Deswegen wird angenommen, dass, wie in Abschnitt 3.1 und 3.2.2 in Modul 3 C beschrieben, im Versorgungsalltag unter Umständen auch die für Erwachsene zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe vereinzelt bei Jugendlichen im off-label use eingesetzt werden. Im Folgenden werden daher die Wirkmechanismen aller zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen zugelassenen Wirkstoffe beschrieben.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Wirkstoffe für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms

| Pharmakotherapeutische Gruppe                      | ATC-Code | Wirkstoff     | Handelsname | Anwendungsgebiet   |
|--|----------|---------------|-------------|--|
| Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor | L01XE38  | Cobimetinib   | Cotellic®   | Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [42].   |
| Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor | L01XE23  | Dabrafenib    | Tafinlar®   | Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) [39].   |
| Anti-neoplastische Mittel, Alkylanzien             | L01AX04  | Dacarbazin    | Detimedac®  | Dacarbazin ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms [37].  |
| Anti-neoplastische Mittel, monoklonale Antikörper  | L01XC11  | Ipilimumab    | Yervoy®     | YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4) [3].   |
| Anti-neoplastische Mittel, Nitrosoharnstoffderivat | L01AD02  | Lomustin      | Cecenu®     | Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt u.a. bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) [36].  |
| Anti-neoplastische Mittel, monoklonale Antikörper  | L01XC17  | Nivolumab     | Opdivo®     | Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.<br>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) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [35]. |
| Anti-neoplastische Mittel,                         | L01XC18  | Pembrolizumab | Keytruda®   | Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder   |



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Pharmakotherapeutische Gruppe                      | ATC-Code | Wirkstoff               | Handelsname | Anwendungsgebiet  |
|--|----------|-------------------------|-------------|---|
| monoklonale Antikörper                             |          |                         |             | metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt [38, 47].  |
| Anti-neoplastische und immunmodulierende Mittel    | L01XX51  | Talimogen laherparepvec | Imlygic®    | Imlygic ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [34].  |
| Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor | L01XE25  | Trametinib              | Mekinist®   | Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).<br>Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt 5.1) [40]. |
| Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor | L01XE15  | Vemurafenib             | Zelboraf®   | Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1) [41].  |

### Wirkmechanismen

Die anti-tumorale Wirkung des Immunonkologikums Ipilimumab erfolgt durch Blockade des CTLA-4-Signalwegs wie am Anfang dieses Abschnitts 2.1.2 geschildert. Der Wirkmechanismus von Ipilimumab unterscheidet sich damit grundlegend vom Wirkmechanismus aller anderen zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen zugelassenen Wirkstoffe, die in Tabelle 2-5 substanzspezifisch erläutert werden.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Wirkmechanismen der für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen Wirkstoffe

| Wirkstoffgruppe           | Wirkstoff   | Wirkmechanismus  |
|---------------------------|-------------|--|
| Proteinkinase-Inhibitoren | Cobimetinib | <p>Cobimetinib ist ein reversibler, selektiver, allosterischer oral verfügbarer Inhibitor, der den Mitogen-aktivierten-Proteinkinase-Weg (MAPK) blockiert, indem er gezielt die Mitogen-aktivierten Signal regulierten Kinasen (MEK) 1 und MEK2 angreift, was zu einer Hemmung der Phosphorylierung der extrazellulären Signal regulierten Kinasen (ERK) 1 und ERK2 führt. Durch die Inhibition der MEK1/2 Signalkette blockiert Cobimetinib die durch den MAPK-Stoffwechselweg induzierte Zellproliferation.</p> <p>In den präklinischen Modellen zeigte die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib, dass das gleichzeitige Angreifen von mutierten BRAF-V600-Proteinen und MEK-Proteinen in Melanom-Zellen dazu führt, dass die Kombination der beiden Arzneimittel die Reaktivierung des MAPK-Weges durch MEK1/2 hemmt, was wiederum zu einer stärkeren Hemmung der intrazellulären Signalgebung und geringerer Tumorzellproliferation führt [42].</p> |
| Proteinkinase-Inhibitoren | Dabrafenib  | <p>Dabrafenib ist ein Inhibitor von RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungswegs. BRAF-Mutationen wurden sehr häufig bei spezifischen Tumoren identifiziert, einschließlich bei ungefähr 50 % der Melanome. V600E ist die am häufigsten beobachtete BRAF-Mutation, die für ungefähr 90 % aller BRAF-Mutationen, die bei Melanomen gesehen wurden, steht. Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist [39].</p>   |
| Zytostatika               | Dacarbazin  | <p>Dacarbazin ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer zellzyklusphasenunspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNS-Synthese. Ein alkylierender Effekt wurde ebenfalls nachgewiesen und weitere zytostatische Wirkmechanismen können bei Dacarbazin zugrunde liegen.</p> <p>Dacarbazin selbst wird als unwirksam angesehen, es wird jedoch durch mikrosomale N-Demethylierung rasch abgebaut zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation, dem die alkylierenden Effekte des Arzneimittels zugeschrieben werden [37].</p>  |
| Zytostatika               | Lomustin    | <p>Lomustin ist ein zytostatisch wirksames Nitrosoharnstoffderivat aus der Reihe der alkylierenden Substanzen. Der Cecenu-Wirkstoff Lomustin zerfällt unter physiologischen Bedingungen in ein Alkyldiazohydroxid und ein Alkylisocyanat. Ersteres wirkt alkylierend auf die Cytosin- und Guaninmoleküle der DNS und führt zu DNS-Zwischenstrangvernetzungen. Das Alkylisocyanat reagiert unter Carbamoylierung mit zelleigenen Proteinen [36].</p>  |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Wirkstoffgruppe                            | Wirkstoff               | Wirkmechanismus  |
|--|-------------------------|--|
| Monoklonale Antikörper (Immun-onkologikum) | Nivolumab               | <p>Nivolumab ist ein humaner Immunoglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den „Programmed Death“-1- (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.</p> <p>Die Kombination einer Nivolumab (anti-PD-1) und Ipilimumab (anti-CTLA-4) – vermittelten Hemmung resultiert in einer verbesserten Anti-Tumor-Aktivität beim metastasierten Melanom. In genidentischen Mausmodellen führte die duale Blockade von PD-1 und CTLA-4 zu synergistischer Tumoraktivität [35].</p> |
| Monoklonale Antikörper (Immun-onkologikum) | Pembrolizumab           | <p>KEYTRUDA ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den „Programmed death-1“(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. KEYTRUDA verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können [38, 47].</p>  |
| Immunmodulierende Mittel                   | Talimogen laherparepvec | <p>Talimogen laherparepvec ist eine onkolytische Immuntherapie, die sich von Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) ableitet. Talimogen laherparepvec wurde verändert, um innerhalb von Tumoren zu replizieren und das immunstimulierende Protein humaner Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierender Faktor (GM-CSF) zu produzieren. Talimogen laherparepvec bewirkt das Absterben von Tumorzellen und die Freisetzung von Antigenen, die von Tumorzellen abstammen. Es wird angenommen, dass es zusammen mit GM-CSF eine systemische Antitumor-Immunantwort und eine Effektor-T-Zell-Antwort fördert. Mäuse mit einer vollständigen Rückbildung der Primärtumoren nach der Behandlung waren resistent gegenüber einer nachfolgenden Tumor-Reexposition [34].</p>   |
| Proteinkinase-Inhibitoren                  | Trametinib              | <p>Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK). Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist dieser Signalübertragungsweg häufig aktiviert durch mutierte BRAF-Formen, die MEK aktivieren. Trametinib hemmt die Aktivierung von MEK durch BRAF und inhibiert die Aktivität der MEK-Kinasen. Trametinib hemmt das Wachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAFV600-Mutation und zeigt Antitumorwirkungen in Melanom-Tiermodellen mit der BRAFV600-Mutation [40].</p>  |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Wirkstoffgruppe           | Wirkstoff   | Wirkmechanismus   |
|---------------------------|-------------|---|
| Proteinkinase-Inhibitoren | Vemurafenib | Vemurafenib ist ein Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase. Mutationen des BRAF-Gens führen zu einer konstitutiven Aktivierung von BRAF-Proteinen, was die Zellproliferation ohne die Anwesenheit assoziierter Wachstumsfaktoren auslösen kann. Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Vemurafenib ein potenter Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Kodon 600 ist [41]. |

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)  | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p>YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.4: [...]</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit der Anwendung von Ipilimumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter vor, jedoch keine Langzeitdaten.</p> <p>Es liegen nur sehr begrenzte Daten bei Kindern unter 12 Jahren vor.</p> <p>Deswegen sollte Ipilimumab bei</p> | nein               | 18. Januar 2018               | C                                 |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.<br>Vor Beginn der Behandlung mit Ipilimumab-Monotherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter, sind die Ärzte dazu angehalten, in Anbetracht der begrenzten verfügbaren Daten, des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Ipilimumab-Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen, jeden Patienten sorgfältig individuell einzuschätzen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). |  |  |  |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.   |  |  |  |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation YERVOY® mit Stand vom Januar 2018 [3].

### 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 2-7 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 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>   | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---|--|
| YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. | 13. Juli 2011                            |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>   | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---|--|
| YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. <sup>a</sup>   | 31. Oktober 2013                         |
| a) Durch Zulassung von Ipilimumab für Erwachsene, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben, entfällt die Spezifikation der Therapielinie. |  |

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformationen YERVOY® mit Stand Januar 2018 [3].

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

#### **Abschnitt 2.1.1**

Die Informationen zu Ipilimumab wurden der deutschen Fachinformation von YERVOY® entnommen. Sie wurde über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen (www.fachinfo.de).

#### **Abschnitt 2.1.2**

Informationen zum Evidenztransfer wurden der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006, dem Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA und dem finalen „Extension of indication variation assessment report“ des Committee for Human Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur, CHMP) zur Indikationserweiterung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren vom 14.12.2017 entnommen.

Informationen zum Wirkmechanismus von Ipilimumab wurden der Fachinformation von YERVOY® sowie verschiedenen Publikationen zu Mechanismen der T-Zell-Bildung und T-Zell-Aktivierung und der Rolle des CTLA-4-Signalweges entnommen. Weiterhin wurde das Buch „Biochemie&Pathobiochemie“ von Löffler, Petrides, Heinrich (Springer Medizin Verlag, 8. Auflage, 2007) herangezogen. Informationen zur Pharmakokinetik von Ipilimumab wurden der Fachinformation von YERVOY®, den Studienberichten zu den Studien CA184-070 und

CA184-178 sowie dem „CHMP assessment report for paediatric use studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006“ zu Ipilimumab vom 26.02.2015 entnommen. Die berücksichtigten Publikationen wurden mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

Der deutsche Zulassungsstatus von Wirkstoffen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen wurde mit Hilfe der Datenbank des arznei-telegramm (atd) (<http://www.arznei-telegramm.de/>) ermittelt. Die Recherche nach zugelassenen Wirkstoffen fand am 05.01.2018 statt (Stand der Datenbank: 16.12.2017). Die Recherche erfolgte ohne Einschränkungen unter Verwendung des Schlagwortes „Melanom, malignes“ unter der Rubrik „Indikation“ und ergab 13 Treffer: Cisplatin, Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib. Für jeden identifizierten Wirkstoff wurde die aktuelle Fachinformation auf die Zulassung zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 12 Jahren überprüft. Die Fachinformationen wurden über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)).

### **Abschnitt 2.2**

Die Informationen zum Wirkstoff Ipilimumab wurden der aktuellen Fachinformation entnommen. Sie wurde über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen ([www.fachinfo.de](http://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. Europäische Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. 2006. Adresse: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf). Aufgerufen am: 29.01.2018.
2. European Medicines Agency. Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. Draft. 1 April 2016. Procedure No. EMA/199678/2016. 2016. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2016/04/WC500204187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204187.pdf). Aufgerufen am: 29.01.2018.

3. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2018. 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 29.01.2018.
4. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1889-94.
5. 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.
6. Finn OJ. Cancer immunology. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(25):2704-15.
7. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature Immunology*. 2013;14(10):1014-22.
8. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
9. Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN. Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. *Advances in Cancer Research*. 2003;90:157-77.
10. 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.
11. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *The Journal of Experimental Medicine*. 2012;209(2):201-9.
12. 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.
13. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Advances in Immunology*. 2006;90:297-339.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. 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.
15. Harris NL, Ronchese F. The role of B7 costimulation in T-cell immunity. *Immunology & Cell Biology*. 1999;77(4):304-11.
16. Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Seminars in Oncology*. 2010;37(5):485-98.
17. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: Juli 2016. 2016. Adresse: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>. Aufgerufen am: 29.01.2018.
18. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, Stand: April 2017. 2017. Adresse: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. Aufgerufen am: 29.01.2018.
19. 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*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
20. European Association of Urology. Guidelines - 2016. 2016. Adresse: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>. Aufgerufen am: 29.01.2018.
21. Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? *Clinical Cancer Research*. 2009;15(23):7116-8.
22. Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2013;1:18.

23. 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.
24. 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.
25. Darrigues J, van Meerwijk JPM, Romagnoli P. Age-Dependent Changes in Regulatory T Lymphocyte Development and Function: A Mini-Review. *Gerontology*. 2017.
26. Haynes BF, Hale LP. The human thymus. A chimeric organ comprised of central and peripheral lymphoid components. *Journal of Immunology Research*. 1998;18(3):175-92.
27. Rezzani R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Journal of the American Aging Association*. 2014;36(1):313-51.
28. Zdrojewicz Z, Pachura E, Pachura P. The Thymus: A Forgotten, But Very Important Organ. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016;25(2):369-75.
29. Bristol-Myers Squibb. IPILIMUMAB Final Clinical Study Report for Study NCI7458 (also known as CA184070) A Phase I Study of Ipilimumab (Anti-CTLA-4) in Children, Adolescents, and Young Adults with Treatment Refractory Cancer. Report Date: 12.11.2014. 2014.
30. Bristol-Myers Squibb. IPILIMUMAB Final Clinical Study Report for Study CA184178 A PHASE 2 STUDY OF IPILIMUMAB IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (12 TO <18 YEARS) WITH PREVIOUSLY TREATED OR UNTREATED, UNRESECTABLE STAGE III OR STAGE IV MALIGNANT MELANOMA; Report Date: 16.11.2016. 2016.
31. European Medicines Agency. CHMP assessment report for paediatric use studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. 26 February 2015. Procedure No. EMEA/H/C/002213/P46 032. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2015. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002213/WC500184737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500184737.pdf). Aufgerufen am: 29.01.2018.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. European Medicines Agency. Assessment Report For Yervoy (ipilimumab). 19 May 2011. Procedure No. EMEA/H/C/002213. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2011. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002213/WC500109302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf). Aufgerufen am: 29.01.2018.
33. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Yervoy. International non-proprietary name: ipilimumab. 14 December 2017. Procedure No. EMEA/H/C/002213/II/0044. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.
34. Amgen. Fachinformation IMLYGIC Injektionslösung; Stand: April 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
35. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
36. medac. Fachinformation CECENU 40 mg Kapsel; Stand: Dezember 2016. 2016. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
37. medac. Fachinformation DETIMEDAC; Stand: Januar 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
38. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
39. Novartis. Fachinformation TAFINLAR 50 mg/75 mg Hartkapseln; Stand: Oktober 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
40. Novartis. Fachinformation MEKINIST Filmtabletten; Stand: März 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
41. Roche. Fachinformation ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

42. Roche. Fachinformation COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
43. Lipomed. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 200 mg; Stand: Juni 2014. 2014. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
44. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie Melanom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: Oktober 2014. 2014. Adresse: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html>. Aufgerufen am: 29.01.2018.
45. medac. Fachinformation Bleomedac; Stand: April 2015. 2015. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
46. Teva. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA 1 mg/ml Injektionslösung; Stand: März 2016. 2016. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
47. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.