

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.06.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	24
2.4 Referenzliste für Modul 2	26

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 und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	13
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen Wirkstoffe.....	17
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper).....	9
Abbildung 2-2: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab (CTLA-4-inhibierender Antikörper).....	10
Abbildung 2-3: Blockade der CTLA-4- und PD-1-Signalwege (Komplementärmechanismus)	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CD	Cluster of Differentiation
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EMA	European Medicines Agency
ERK	Extrazellulär signalregulierte Kinase (Extracellular-signal Regulated Kinase)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierender Faktor
HSV-1	Herpes simplex-Virus Typ 1
HuMAb	Humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper
Ig	Immunglobulin
IL-2	Interleukin-2
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Mitogen-Activated Protein-Kinase)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase)
mg	Milligramm
MHC	Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
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
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
TCR	T-Cell Receptor
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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 und Ipilimumab sind monoklonale Antikörper, die über eine Aktivierung des Immunsystems wirken [1-3].

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 [4].

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) eines auf dieses Antigen spezialisierten T-Zell-Klons. Die aktivierten T-Zellen erkennen den Tumor, gegen den sie gerichtet sind, und sind idealerweise in der Lage, diesen zu infiltrieren und die Tumorzellen zu zerstören [5].

Trotz der effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen [6, 7]. Teilweise reduzieren die Tumorzellen die Antigenpräsentation oder hemmen die Antwort der T-Zellen über inhibitorische Zytokine und verschiedene Checkpoint-Moleküle wie Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) und das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4) an den T-Zellen [8]. 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 ausüben und die Tumorzellen entkommen ihrer Erkennung und Elimination.

Aktuell setzt die Immunonkologie zur Überwindung dieser Escape-Mechanismen vor allem auf die Wiederherstellung und Erhaltung der T-Zell-basierten Immunantwort. Dabei muss man wissen, dass die aktivierten T-Zellen einer strengen körpereigenen Regulation unterliegen, da eine unkontrollierte Aktivität und Vermehrung dazu führen könnte, dass sich das Immunsystem gegen gesunde Zellen des eigenen Körpers richtet [9].

Eine besondere Rolle in diesem Prozess spielt daher 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 und Ipilimumab 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 weiteren Haupttherapieansatz dar und haben sich als weitere tragende Säule in der medikamentösen Behandlung einiger Tumorerkrankungen etabliert [11-14].

Wirkstoffe wie der bereits seit 2011 zugelassene CTLA-4-Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab oder der seit 2015 zugelassene PD-1-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab beeinflussen über eine kompetitive Blockade an CTLA-4 bzw. am PD-1-Rezeptor die Immunantwort.

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden Programmed Death-Ligand 1 (PD L1) und Programmed Death-Ligand 2 (PD L2) blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zell-Reaktionen beteiligt ist [1]. Der Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-Signalweg) ist in Abbildung 2-1 dargestellt.

Ipilimumab ist ein blockierender, spezifischer Antikörper gegen CTLA-4 und ermöglicht die länger anhaltende Bindung von CD28 an den B7-Komplex antigenpräsentierender Zellen (Antigen-Presenting Cells, APC) zur obligaten Kostimulation im Rahmen einer T-Zell-Aktivierung. Dadurch kann die Stimulation und Proliferation aktivierter antigenspezifischer T-Lymphozyten trotz entgegengerichteter CTLA-4-Expression aufrechterhalten werden [15, 16]. Darüber hinaus trägt auch die selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen durch Ipilimumab zur Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen bei. Der Wirkmechanismus von Ipilimumab (CTLA-4-Signalweg) ist in Abbildung 2-2 dargestellt.

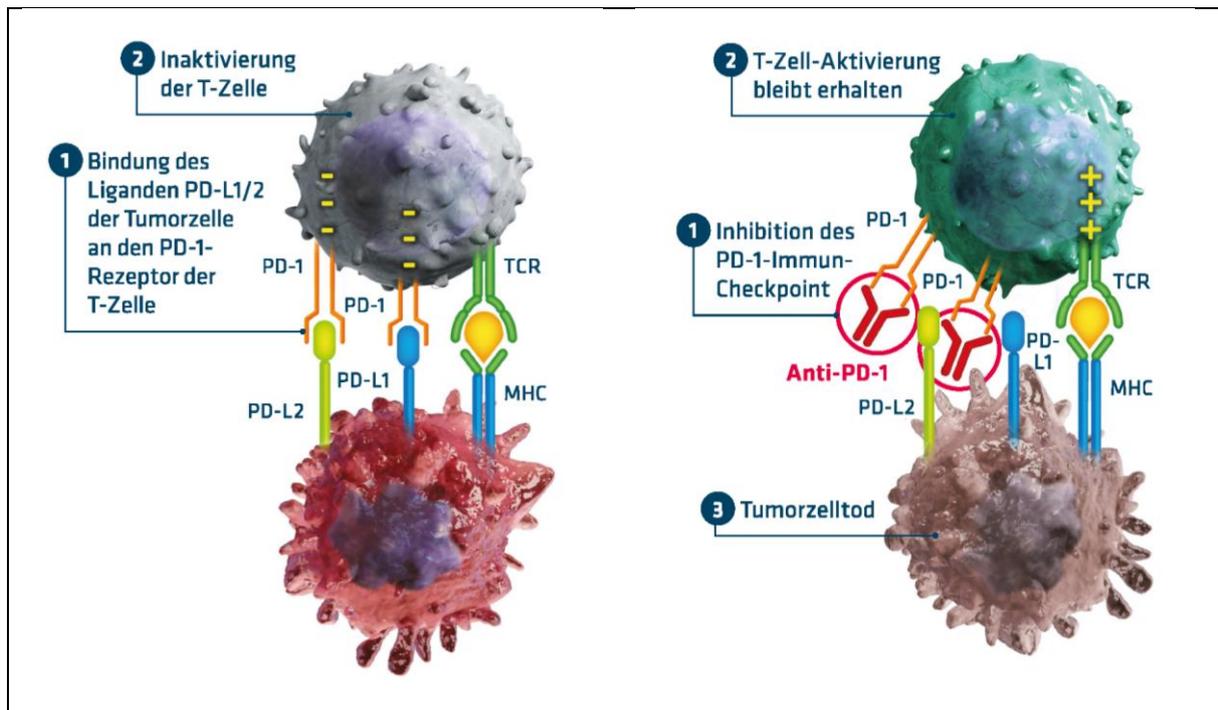


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

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 PD-1 gerichtet ist und damit die inhibierende 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 Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Death-Ligand 2; MHC: Major Histocompatibility Complex; TCR: T-Cell Receptor

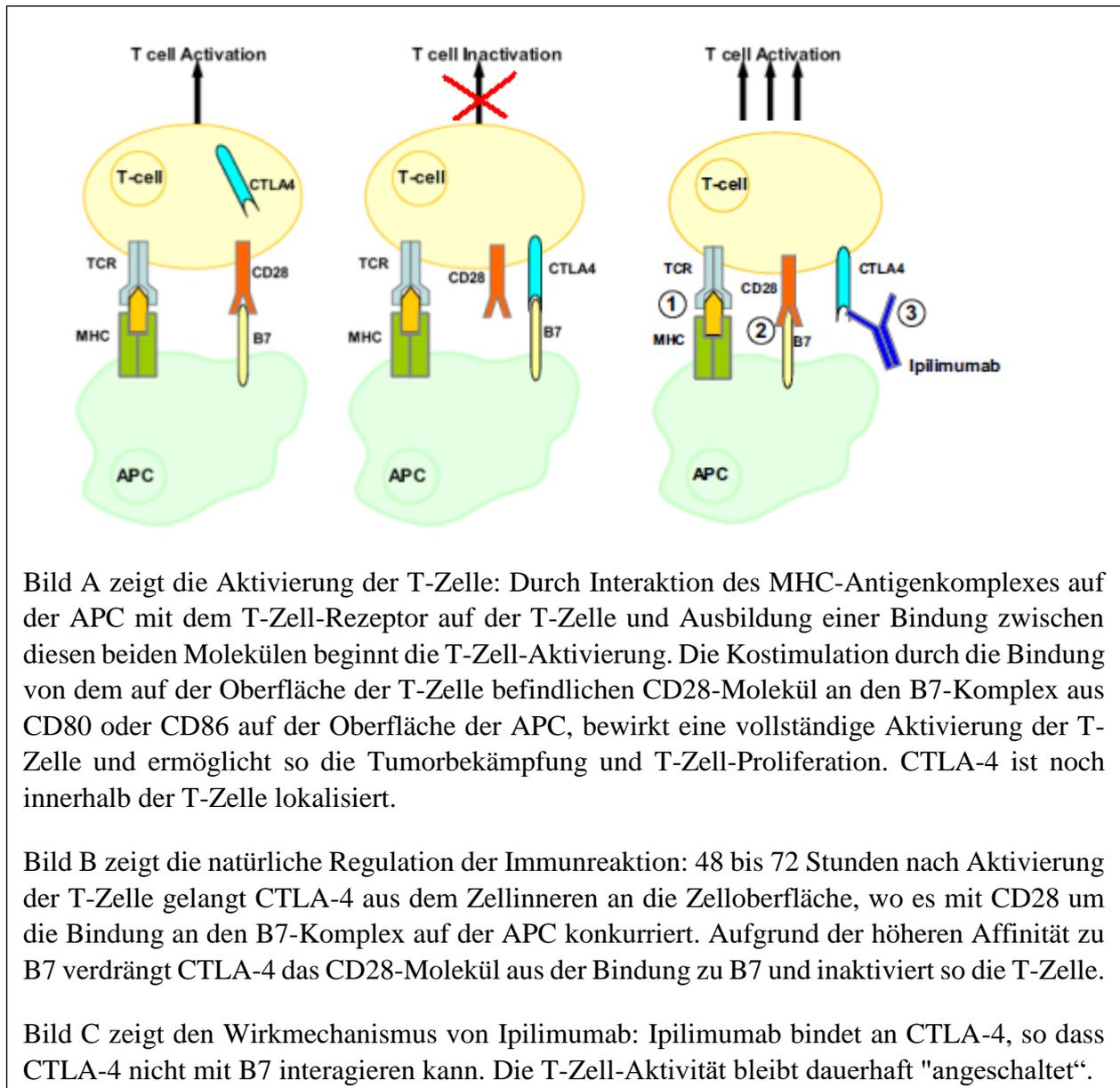


Abbildung 2-2: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab (CTLA-4-inhibierender Antikörper)

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

Der PD-1-Rezeptor zählt wie CTLA-4 mit seinen Liganden zu den Checkpoints des Immunsystems [17, 18]. Der CTLA-4-Signalweg spielt vor allem in einer frühen Phase der zellulären Immunantwort – dem „Priming“ – eine Rolle. Der PD-1-Signalweg hingegen entfaltet seine Wirkung insbesondere in einer späteren Phase der Immunantwort direkt am Tumor [18]. Bei der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab ist somit von einem synergistischen Effekt auf die Immunantwort und die körpereigene Krebsabwehr auszugehen, welcher auf den

komplementären und nicht redundanten Mechanismen beruht. Die komplementäre Kombination eines PD-1-inhibierenden Antikörpers (Nivolumab) mit einem CTLA-4-inhibierenden Antikörper (Ipilimumab) ist in Abbildung 2-3 dargestellt.

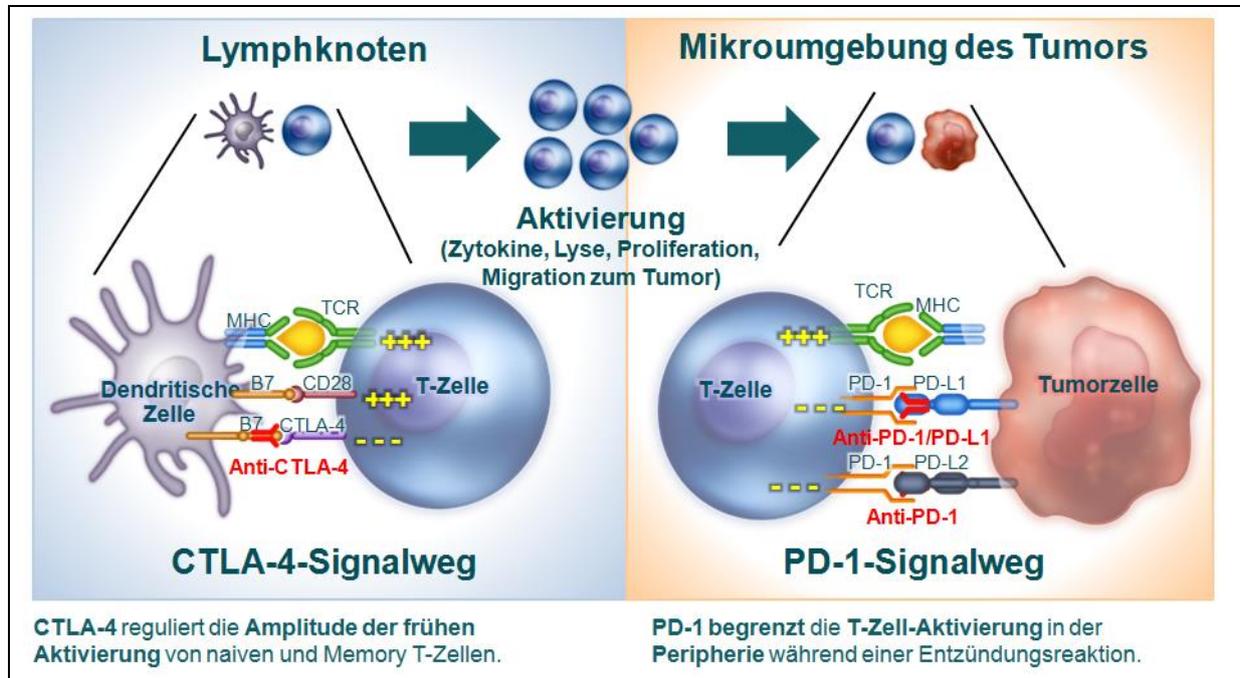


Abbildung 2-3: Blockade der CTLA-4- und PD-1-Signalwege (Komplementärmechanismus)

Quelle: Adaptiert nach Hassel et al. 2017 [19]

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

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

Unter anderem kann es initial durch therapiebedingte Infiltration von Immunzellen in den Tumor zu einer temporären Größenzunahme kommen. Eine solche Größenzunahme des Tumors wird klassischerweise als Progress gewertet, in diesem Fall kann es sich jedoch auch um eine sogenannte Pseudoprogression handeln [20].

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 der Hazard Ratio für das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) 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 weitere Ergebnismaße ergänzt werden [21, 22]. 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 der Hazard Ratio für das Gesamtüberleben eine wichtige Rolle bei der Bewertung spielen. Zum anderen können, insbesondere bei verzögertem Ansprechen, Landmarkanalysen [23] – trotz der teilweise mit ihnen einhergehenden höheren Unsicherheit – wichtige Aussagen zur Effektivität von Immunonkologika treffen.

Auch das Nebenwirkungsprofil von PD-1-Inhibitoren und CTLA-4-Inhibitoren unterscheidet sich von dem Profil 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

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen sind die folgenden Wirkstoffe zugelassen:

- Cobimetinib: in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [24]
- Dabrafenib: als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [25]
- Dacarbazin: zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms [26]
- Ipilimumab: als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter und in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen [2]
- Lomustin: in Kombinationstherapie u.a. bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) [27]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Nivolumab: als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms [1]
- Pembrolizumab: als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen [28]
- Talimogen laherparepvec: zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIB, IIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung [29]
- Trametinib: als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [30]
- Vemurafenib: als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom [31]

Eine Übersicht der im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe findet sich auch in der anschließenden Tabelle 2-3.

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

Pharmakotherapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor	L01XE23	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) [24].
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) [25].
Anti-neoplastische Mittel, Alkylanzien	L01AX04	Dacarbazin	Detimedac®	Dacarbazin ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms [26].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmako-therapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, monoklonale Antikörper	L01XC11	Ipilimumab	Yervoy®	<p>YERVOY ist als Monotherapie 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>YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.</p> <p>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) [2].</p>
Anti-neoplastische Mittel, Nitroso-harnstoffderivat	L01AD02	Lomustin	Cecenu®	<p>Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt u.a. bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) [27].</p>
Anti-neoplastische Mittel, monoklonale Antikörper	L01XC17	Nivolumab	Opdivo®	<p>Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>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) [1].</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmakotherapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, monoklonale Antikörper	L01XC18	Pembrolizumab	Keytruda®	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt [28].
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) [29].
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor	L01XE25	Trametinib	Mekinist®	Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt 5.1) [30].
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) [31].

WirkmechanismenMonoklonale Antikörper

Die anti-tumorale Wirkung der Immunonkologika Nivolumab und Ipilimumab erfolgt durch Blockade des PD-1- bzw. des CTLA-4-Signalwegs wie in Abschnitt 2.1.2 geschildert. Pembrolizumab wirkt wie Nivolumab ebenfalls über eine Blockade des PD-1-Signalwegs. Die Angriffspunkte von Ipilimumab auf der einen und Nivolumab bzw. Pembrolizumab auf der anderen Seite sind somit unterschiedlich: Während Ipilimumab eine allgemeine Aktivierung der T-Zell-vermittelten spezifischen Immunantwort („priming“) verstärkt bzw. verlängert, wirken Nivolumab und Pembrolizumab über die spezifische Blockade eines speziellen Escape-Mechanismus

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

auf T-Zellen, dem PD-1-Checkpoint. Beide Ansätze zielen auf eine indirekte Tumorbekämpfung über die Unterstützung der zytotoxischen T-Zell-Aktivität. Daten zeigen, dass diese Effekte synergistisch wirken können [32-35].

Der Wirkmechanismus der Immunonkologika unterscheidet sich damit grundlegend vom Wirkmechanismus aller anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe. Die Wirkmechanismen der anderen Wirkstoffe werden im Folgenden substanzspezifisch erläutert.

Zytostatika

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

Proteinkinase-Inhibitoren

Die Hemmung des Tumorwachstums durch Proteinkinase-Inhibitoren erfolgt direkt an bzw. in den Krebszellen. Durch onkogene Mutationen, z.B. BRAF-V600-Mutationen, kommt es zur Expression von Protein-Kinasen, die konstitutiv aktiviert sind. Über den dadurch permanent aktivierten Signalübertragungsweg kommt es zu unreguliertem Tumorzellwachstum. Die Proteinkinase-Inhibitoren Cobimetinib, Dabrafenib, Trametinib und Vemurafenib hemmen gezielt diese Signalkaskade und damit die unkontrollierte Zellproliferation.

Im Gegensatz zu den Checkpoint-Inhibitoren, die unabhängig von onkogenen Mutationen wie der BRAF-V600-Mutation wirken, ist die Wirksamkeit und somit auch der Einsatz dieser pharmakotherapeutischen Gruppe auf diejenigen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom beschränkt, die eine BRAF-V600-Mutation und den somit permanent aktivierten Signalübertragungsweg aufweisen.

Onkolytische Immuntherapie

Talimogen laherparepvec bewirkt das Absterben von infizierten Tumorzellen und dabei auch die Freisetzung von Tumor-Antigenen. Es wird angenommen, dass es zusammen mit dem Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierendem Faktor (GM-CSF) zusätzlich eine systemische Antitumor-Immunantwort im Sinne einer Effektor-T-Zell-Antwort fördert [29].

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen Wirkstoffe

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Proteinkinase-Inhibitoren	Cobimetinib	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. In den präklinischen Modellen zeigte die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib, dass das gleichzeitige zielgerichtete 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 [24].
Proteinkinase-Inhibitoren	Dabrafenib	Dabrafenib ist ein Inhibitor der 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. Dabrafenib zeigte eine Suppression eines nachgeordneten pharmakodynamischen Biomarkers (phosphoryliertes ERK) und hemmte das Zellwachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation in vitro und in Tiermodellen. Bei Melanom-Patienten mit der BRAFV600-Mutation führte die Gabe von Dabrafenib zu einer Inhibition des phosphorylierten ERK im Vergleich zum Ausgangswert [25].
Zytostatika	Dacarbazin	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 es könnten noch weitere zytostatische Mechanismen durch Dacarbazin beeinflusst werden. Dacarbazin selbst wird als unwirksam angesehen. Es wird jedoch rasch durch mikrosomale N-Demethylierung in 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und ein Methyl-Kation umgewandelt, das für die alkylierenden Wirkungen verantwortlich ist [26].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Monoklonale Antikörper (Immun-onkologika)	Ipilimumab	CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der T-Zell-Aktivität. Ipilimumab ist ein CTLA-4-Immun-Checkpoint-Inhibitor, der die vom CTLA-4-Signalweg induzierten inhibitorischen Signale auf die T-Zellen blockiert. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Tumor-reaktiven T-Effektorzellen, welche dann den Tumor direkt angreifen können. Eine CTLA-4-Blockade kann auch zu einer Reduzierung der regulatorischen T-Zellfunktion führen, was wiederum eine Erhöhung der Anti-Tumor-Immunantwort bewirken kann. Ipilimumab kann durch selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen in der Tumorumgebung das Verhältnis von intra-tumoralen T-Effektorzellen zu regulatorischen T-Zellen erhöhen, was das Absterben von Tumorzellen begünstigt [2].
Zytostatika	Lomustin	Lomustin ist ein zytostatisch wirksames Nitrosoharnstoffderivat aus der Reihe der alkylierenden Substanzen. Der 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 [27].
Monoklonale Antikörper (Immun-onkologika)	Nivolumab	Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den „Programmed Death“-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genetischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums. Die Kombination einer Nivolumab (anti-PD-1) und Ipilimumab (anti-CTLA-4) – vermittelten Hemmung resultiert in einer verbesserten Anti-Tumor-Aktivität beim metastasierten Melanom. In genetischen Mausmodellen führte die duale Blockade von PD-1 und CTLA-4 zu synergistischer Tumoraktivität [1].
Monoklonale Antikörper (Immun-onkologika)	Pembrolizumab	KEYTRUDA ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den „Programmed cell 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 [28].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Onkolytische Immuntherapie (Immunmodulierende Mittel)	Talimogen laherparepvec	<p>Talimogen laherparepvec ist eine onkolytische Immuntherapie, die sich von HSV-1 ableitet. Talimogen laherparepvec wurde verändert, um innerhalb von Tumoren zu replizieren und das immunstimulierende Protein humanes 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.</p> <p>Die Veränderungen von HSV-1 zu Talimogen laherparepvec schließen die Deletion von ICP34.5 und ICP47 ein. Während antivirale Immunantworten normale Zellen nach einer Infektion mit Talimogen laherparepvec schützen, wurde bei Tumoren gezeigt, dass diese anfällig für Schädigungen und Zelltod durch ICP34.5-defiziente HSV-1-Viren, einschließlich Talimogen laherparepvec, sind. Die Deletion von ICP47 verhindert die Herunterregulierung von Antigen-präsentierenden Molekülen und erhöht die Expression des HSV US11-Gens, was wiederum die virale Replikation in Tumorzellen verstärkt [29].</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.</p> <p>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 [30].</p>
Proteinkinase-Inhibitoren	Vemurafenib	<p>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.</p> <p>Diese inhibitorische Wirkung wurde durch ERK-Phosphorylierung und zelluläre Anti-Proliferations-Versuche in vorhandenen Melanom-Zelllinien, die das V600-mutierte BRAF aufweisen, bestätigt. In zellulären Anti-Proliferations-Versuchen reichte die inhibitorische Konzentration 50 (IC50) gegen die V600-mutierte Zelllinien (V600E, V600R, V600D und V600K mutierte Zelllinien) von 0,016 µM bis 1,131 µM, wobei die IC50 gegen BRAF-Zelllinien vom Wildtyp bei 12,06 µM bzw. 14,32 µM lag [31].</p>

In Deutschland im Anwendungsgebiet eingesetzte, aber im Indikationsgebiet nicht zugelassene Substanzen

Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytozid. Seine zytozide Wirkung beruht auf einer Quervernetzung zwischen DNA-Strängen und innerhalb eines DNA-Stranges selbst, wodurch die DNA-Synthese gehemmt wird [36].

Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff. Zunächst fördert er die Bildung von Mikrotubuli, hemmt dann aber ihre Depolymerisation. Darüber wird die normale dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes gehemmt, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist [37].

Temozolomid ist ein zytotoxisches Triazen, das bei physiologischem pH-Wert in seine Wirkform Monomethyltriazenylimidazolcarboxamid umgewandelt wird, dessen Zytotoxizität hauptsächlich auf die Alkylierung von Guaninen zurückgeführt wird [38].

Fotemustin ist in Deutschland nicht im Verkehr und muss im Einzelfall importiert werden. Fotemustin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Nitrosoharnstoffe mit alkylierender und carbamoylierender Wirkung, das experimentell ein breites anti-tumorales Wirkspektrum besitzt. Aufgrund seiner hohen Lipophilie überwindet Fotemustin die Blut-Hirn-Schranke und findet daher bei der Behandlung von Hirnmetastasen Anwendung [39].

Interleukin-2 (IL-2) wirkt immunregulatorisch und ist die erste Immuntherapie, die von der Food and Drug Administration (FDA) in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) zugelassen wurde. Es ist nicht abschließend geklärt, über welchen Mechanismus die IL-2-vermittelte Immunstimulation zur anti-tumoralen Aktivität führt [40]. IL-2 ist in Deutschland nicht für die systemische Behandlung des malignen Melanoms zugelassen und ist gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 18.06.2009 nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig [41, 42].

Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der sowohl die Proliferation von Tumorzellen vermindert als auch die Tumor-Angiogenese reduziert, indem verschiedene Signaltransduktionswege in der Tumorzelle gehemmt werden [43].

Cisplatin wirkt, wie Carboplatin, antineoplastisch und zytozid, indem die DNA-Synthese durch Quervernetzung der DNA-Stränge gehemmt wird [44].

Docetaxel wirkt, wie Paclitaxel, antineoplastisch indem die Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli gefördert wird und deren Depolymerisation gehemmt wird [45].

Bleomycin ist ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum, das durch spezifische Bindung an DNA Einzelstrangbrüche, in höheren Konzentrationen auch Doppelstrangbrüche, induziert und somit die DNA-Synthese hemmt [46].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>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).^b</p>	nein	11. Mai 2016	E
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO® (Stand: Mai 2018 [1]) zu entnehmen.</p>			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation OPDIVO® mit Stand vom Mai 2018 [1].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission ^a : OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ^c	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^d	28. April 2017
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	02. Juni 2017
<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 des Abschnitts 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO[®] (Stand: Mai 2018 [1]) zu entnehmen.</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformationen OPDIVO[®] mit Stand Mai 2018 [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 2.1.1

Die Informationen zu den Produkten Nivolumab und Ipilimumab wurden den deutschen Fachinformationen von OPDIVO[®] und YERVOY[®] entnommen.

Abschnitt 2.1.2

Informationen zum Wirkmechanismus von Nivolumab wurden der Fachinformation von OPDIVO[®] sowie verschiedenen Publikationen zu Mechanismen der T-Zell-Aktivierung und der Rolle des PD-1-Signalweges entnommen. Informationen zum Wirkmechanismus von Ipilimumab wurden der Fachinformation von YERVOY[®] sowie verschiedenen Publikationen zu Mechanismen der T-Zell-Aktivierung und der Rolle des CTLA-4-Signalweges entnommen, ebenso wie Informationen zum Wirkmechanismus der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab. Die berücksichtigten Publikationen wurden mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

Der deutsche Zulassungsstatus von Wirkstoffen im relevanten Anwendungsgebiet wurde mit Hilfe der Datenbank im PharmNet.Bund-Arzneimittelinformationssystem (Datenbank AMIS (Arzneimittelinformationssystem) – Öffentlicher Teil) ermittelt. Die zugelassenen Anwendungsgebiete der beschriebenen Wirkstoffe einschließlich ihrer Wirkmechanismen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen.

Empfohlene Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden der aktuellen Version der S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ (Version 3.0 – April 2018) entnommen, die vom Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Krebshilfe e.V. herausgegeben wurden. Die S3-Leitlinie ist eine hochwertige evidenzbasierte Quelle für die Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland.

Im Rahmen einer Leitlinienrecherche nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom in nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurden weiterhin die Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [47], die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [48], die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [49], die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [13], die Europäische interdisziplinäre Konsensus-Leitlinie [50], die Leitlinie des Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team [51] und die Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [52] identifiziert.

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

Abschnitt 2.2

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2015): Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2011): Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 09.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Buchbinder EI, Desai A (2016): CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*; 39(1):98-106.
4. Finn OJ (2008): Cancer immunology. *N Engl J Med*; 358(25):2704-15.
5. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX (2013): Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*; 14(10):1014-22.
6. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD (2004): The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*; 21(2):137-48.
7. Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN (2003): Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. *Adv Cancer Res*; 90:157-77.
8. Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S (2006): Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*; 6(3):223-37.
9. Pardoll D, Drake C (2012): Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *J Exp Med*; 209(2):201-9.
10. George S, Pili R, Carducci MA, Kim JJ (2011): Role of immunotherapy for renal cell cancer in 2011. *J Natl Compr Canc Netw*; 9(9):1011-8.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (2018): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.0 - April 2018, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: 07.05.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.0.pdf.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2017): Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, Stand: April 2017. [Zugriff: 16.02.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
13. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Esmo Guidelines Committee (2015): Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 26 Suppl 5:v126-32.
14. European Association of Urology (EAU) (2017): Renal cell carcinoma guideline. [Zugriff: 16.02.2018]. URL: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
15. Harris NL, Ronchese F (1999): The role of B7 costimulation in T-cell immunity. *Immunol Cell Biol*; 77(4):304-11.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D (2010): 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. *Semin Oncol*; 37(5):485-98.
17. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP (2006): Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol*; 90:297-339.
18. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. (2012): Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*; 366(26):2443-54.
19. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, Bahr O, Eigentler TK, Grimm MO, et al. (2017): Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev*; 57:36-49.
20. Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA (2009): Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? *Clin Cancer Res*; 15(23):7116-8.
21. Chen TT (2013): Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *J Immunother Cancer*; 1:18.
22. Johnson P, Greiner W, Al-Dakkak I, Wagner S (2015): Which Metrics Are Appropriate to Describe the Value of New Cancer Therapies? *Biomed Res Int*; 2015:865101.
23. van Houwelingen HC, Putter H (2008): Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: an application to acute lymphoid leukemia data. *Lifetime Data Anal*; 14(4):447-63.
24. Roche Pharma AG (2015): Fachinformation Cotellic® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Novartis Pharma GmbH (2013): Fachinformation Tafinlar® 50/75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 12.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (1980): Fachinformation Detimedac®; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 07.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (1980): Fachinformation Cecenu® 40 mg Kapsel; Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. MSD SHARP & DÖHME GMBH (2015): Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. AMGEN GmbH (2015): Fachinformation IMLYGIC®10⁶ / 10⁸ Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 12.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Novartis Pharma GmbH (2014): Fachinformation Mekinist® 0,5/2 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Roche Pharma AG (2012): Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. (2013): Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*; 369(2):122-33.
33. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. (2015): Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*; 373(1):23-34.
34. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. (2015): Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma; Supplementary Appendix. *N Engl J Med*; 373(1):23-34.
35. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. (2015): Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*; 372(21):2006-17.
36. TEVA GmbH (1999): Fachinformation Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 08.01.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. TEVA GmbH (2005): Fachinformation Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 08.01.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. TEVA GmbH (2010): Fachinformation Temozolomid Teva 180 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 08.01.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Servier Austria GmbH (1994): Fachinformation Muphoran®, 200mg/4ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2017. [Zugriff: 08.01.2018]. URL: https://www.servier.at/sites/default/files/FI%20Muphoran_Juni%202017.pdf.
40. Novartis Pharma GmbH (1989): Fachinformation Proleukin® S; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 08.01.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2009): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI - Off-Label-Use. Vom 18. Juni 2009. [Zugriff: 08.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-844/2009-06-18-AMR6-Interleukin.pdf>.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 07.12.2017. [Zugriff: 08.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-471/AM-RL-VI-Off-label-2017-12-07.pdf>.
43. Bayer Vital GmbH (2006): Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 20.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Teva GmbH (2010): Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 20.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. axios Pharma GmbH (2011): Fachinformation docetaxel axios 20 mg/ml; Fachinformation. Stand: März 2014 [Zugriff: 20.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

46. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (2003): Fachinformation Bleomedac®; Fachinformation. Stand: April 2015 [Zugriff: 20.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) (2017): Cutaneous melanoma. [Zugriff: 14.02.2018]. URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>.
48. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2014): Melanom Leitlinie. [Zugriff: 14.02.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html>.
49. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE, 3rd, et al. (2016): Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw; 14(4):450-73.
50. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. (2016): Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer; 63:201-17.
51. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (2015): Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu012-systemic-therapy.pdf>.
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015): Melanoma: assessment and management. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-pdf-1837271430853>.