

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2 I

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.08.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	9
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe	10
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
atd	Arznei-Telegramm [®] Arzneimitteldatenbank
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMS	Bristol-Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen 4
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgG4	Immunglobulin G4
MHC	Major Histocompatibility Complex
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non small cellular lung carcinoma)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
TCR	T-Cell Receptor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11024601	EU/1/15/1014/001	10 mg / ml	4 ml
11024618	EU/1/15/1014/002	10 mg / ml	10 ml
In Deutschland nicht verfügbar	EU/1/15/1014/003	10 mg / ml	24 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

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

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

Trotz der effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen [5, 6]. Teilweise reduzieren die Tumorzellen die Antigenpräsentation oder hemmen die Antwort der T-Zellen über inhibitorische Zytokine und verschiedene Checkpoint-Moleküle wie Programmed Death-1 (PD-1) an den T-Zellen [7]. In der Folge erhalten die T-Zellen vom Tumor das Signal zur eigenen Inaktivierung statt zur Zerstörung der Krebszellen. Dadurch können die T-Zellen keine effektive Anti-Tumoraktivität mehr entwickeln und die Tumorzellen entkommen ihrer Erkennung und Elimination.

Die Immunonkologie setzt zur Überwindung dieser Escape-Mechanismen unter anderem auf die Wiederherstellung der T-Zell-basierten Immunantwort. Dabei unterliegen die aktivierten T-Zellen einer strengen körpereigenen Regulation, da eine unkontrollierte Aktivität und Vermehrung dazu führen könnte, dass sich das Immunsystem gegen gesunde Zellen des eigenen Körpers richtet [8]

Eine besondere Rolle in diesem Prozess spielt die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints, die physiologischerweise eine überschießende Immunreaktion und damit eine Schädigung des Organismus verhindern sollen [9]. Tumorzellen können bestimmte Immun-Checkpoints zusätzlich aktivieren oder deaktivieren und verstärken so die Hemmung der Immunantwort [10]. Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab greifen in diesen Signalweg ein, können die „Immunbremse“ lösen und auf diese Weise das Immunsystem reaktivieren.

Immunonkologische Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren stellen mittlerweile neben Chemotherapien und zielgerichteten Therapien einen zusätzlichen Therapieansatz dar und haben sich als weitere Säule in der medikamentösen Behandlung einiger Tumorerkrankungen etabliert [11-15].

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

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

Der PD-1-Rezeptor zählt wie CTLA-4 mit seinen Liganden zu den Checkpoints des Immunsystems [16, 17]. Der CTLA-4-Signalweg findet vor allem in einer frühen Phase der zellulären Immunantwort – dem „Priming“ – statt. Der PD-1-Signalweg hingegen entfaltet seine Wirkung insbesondere in einer späteren Phase der Immunantwort direkt am Tumor [17]. Der Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-Signalweg) ist in Abbildung 1 dargestellt.

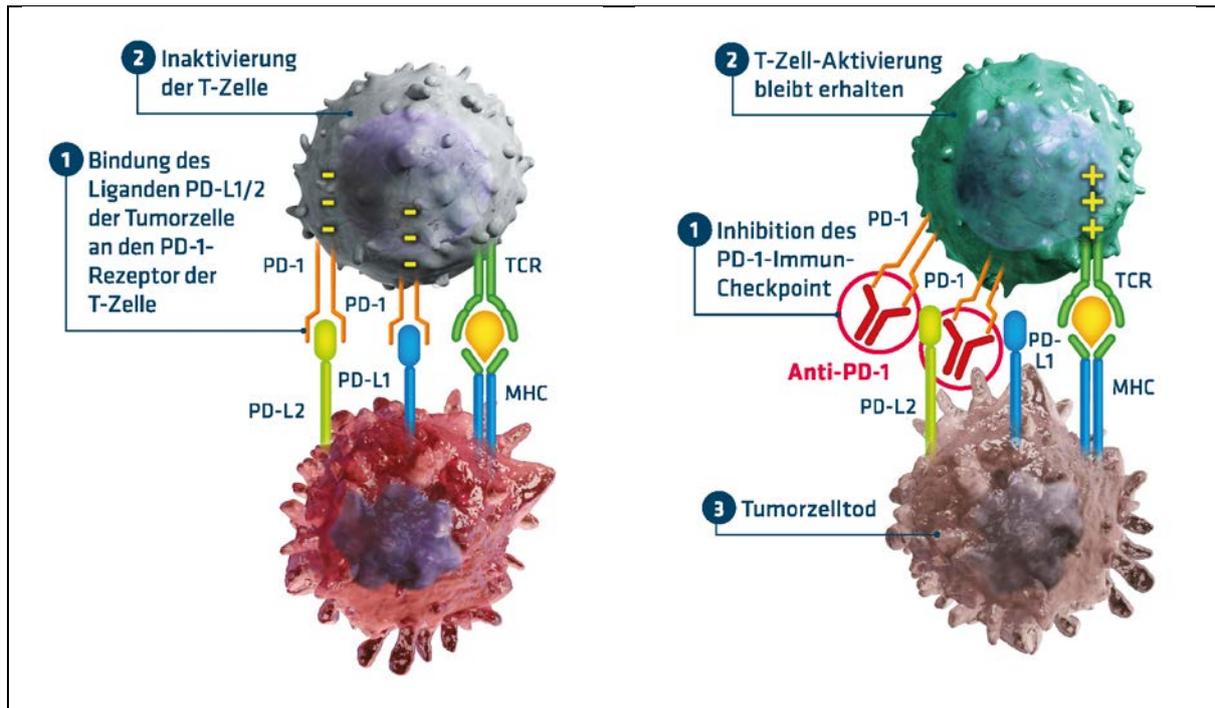


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

Quelle: Eigene Abbildung

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

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

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

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

Neben Nivolumab steht mit Interferon alfa-2b ein weiterer Wirkstoff zur Verfügung, der im gleichen Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann wie Nivolumab, also für die adjuvante Therapie bei erwachsenen Patienten mit malignem Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion. Die Informationen zu Interferon alfa-2b wurden der Fachinformation entnommen und werden im Folgenden in Tabelle 2-3 dargestellt. Die Darstellung entspricht auch dem Ergebnis eines Beratungsgesprächs betreffend Ipilimumab für die adjuvante Therapie des malignen Melanoms: Auch hier wurde Interferon alfa-2b für das

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stadium III nach AJCC identifiziert und im Beratungsgespräch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestätigt [18]. Inhaltlich ist die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Nivolumab identisch mit der bereits für Ipilimumab durchgeführten Beratung und daher relevant für das vorliegende Dossier.

Zur Anwendung bei Patienten mit Melanom, die nach einer Resektion tumorfrei sind, ist auch Interferon alfa-2a zugelassen [19]. Die Zulassung beschränkt sich allerdings auf Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung, und der Wirkstoff kann daher nicht im gleichen Anwendungsgebiet wie Nivolumab verordnet werden. Interferon alfa-2a wird deswegen nachfolgend nicht berücksichtigt.

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

Pharmako-therapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Immunstimulanzien, Immunstimulanzien, Interferone	L03AB05	Interferon alfa-2b	IntronA®	Malignes Melanom: Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten. [20]

Wirkmechanismen

Nivolumab ist indiziert zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion. Zudem ist Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bereits für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei erwachsenen Patienten (siehe auch Tabelle 2-6) zugelassen.

Die antitumorale Wirkung des Immunonkologikums Nivolumab ergibt sich aus der Blockade des PD-1-/PD-L1-Signalwegs wie am Anfang dieses Abschnitts 2.1.2 geschildert. Nivolumab entfaltet seine Wirkung über die PD-1-/PD-L1-Blockade direkt am Tumor. Der Wirkmechanismus ist also identisch, unabhängig davon, ob Nivolumab beim metastasierten malignen Melanom eingesetzt wird oder in der adjuvanten Situation bei Patienten, die nach Tumorresektion zwar tumorfrei sind, jedoch aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung (Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung) ein hohes Risiko für ein Rezidiv haben.

Der Wirkmechanismus von Nivolumab unterscheidet sich grundlegend vom Wirkmechanismus des einzigen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffes Interferon alfa-2b.

In Tabelle 2-4 wird der Wirkmechanismus von Interferon alfa-2b dargestellt, das im gleichen Anwendungsgebiet wie Nivolumab zur adjuvanten Therapie beim malignen Melanom zugelassen ist. Der genaue antitumorale Effekt von Interferon ist nicht bekannt. Interferon führt

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

nach Bindung an seine Zielzellen zu zahlreichen Veränderungen innerhalb der Zelle, nicht zuletzt zu einer Änderung der Synthese bestimmter Proteine. Es wird angenommen, dass verschiedene Einzelwirkungen zum Gesamteffekt von Interferon beitragen.

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Immunstimulanzien, Immunstimulanzien, Interferone	Interferon alfa-2b	<p>Interferone binden an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche. Durch Bindung an die Zellemembran werden intrazellulär verschiedene Prozesse in Gang gesetzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, bspw. die Suppression der Zellproliferation oder bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede der Interferon-Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.</p> <p>Für rekombinantes Interferon alfa-2b konnte in Studien an verschiedenen Modellen (menschliche und tierische Zellkultursysteme, und auch an Tieren nach xenogener Transplantation von humanem Tumormaterial) u. a. eine antiproliferative Wirkung nachgewiesen werden. In-vitro-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität [20].</p>

In Deutschland im Anwendungsgebiet eingesetzte, aber nicht zugelassene Substanzen

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

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^b	nein	30.07.2018	I
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand Juli 2018 zu entnehmen.			

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

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

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission ^a : OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ^c	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. 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) ^e gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^d	11. Mai 2016
OPDIVO ist als Monotherapie ^b zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	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 rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) ^f	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 der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand Juli 2018 zu entnehmen.</p> <p>e: durch Beurteilung des finalen Studienreports mit Entscheidung vom 19.10.2017 ‚Gesamtüberleben‘ hinzugefügt.</p> <p>f: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand Juli 2018 zu entnehmen.</p>	

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

Die Informationen sind der deutschen Fachinformation von OPDIVO® mit Stand Juli 2018 [1] und den Informationen zu OPDIVO® auf der European Medicines Agency (EMA)-Seite [21] entnommen.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Abschnitt 2.1

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

Der deutsche Zulassungsstatus von Wirkstoffen im relevanten Anwendungsgebiet wurde mit Hilfe der Datenbank des arznei-telegramm (atd) (<http://www.arznei-telegramm.de/>) und im PharmNet.Bund-Arzneimittelinformationssystem (Datenbank AMIS (Arzneimittelinformationssystem) – Öffentlicher Teil) ermittelt. (PharmNet.Bund_2017). Die zugelassenen Anwendungsgebiete der beschriebenen Wirkstoffe einschließlich ihrer Wirkmechanismen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Die Fachinformationen zu den jeweiligen Wirkstoffen wurden über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen (www.fachinfo.de).

Empfohlene Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden der aktuellen Version der S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ (Version 2.0 – Juli 2016) 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 (<https://www.onkopedia.com> bzw. <https://www.awmf.org>). 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 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sowie die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) identifiziert.

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

Abschnitt 2.2

Die Informationen zu den jeweiligen Wirkstoffen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Sie wurden über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen

(www.fachinfo.de). Zudem wurden Informationen zu OPDIVO® auf der EMA-Seite (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) verwendet.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Uxbridge, UK: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Stand: Juli 2018.
2. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106.
3. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2704-15.
4. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*. 2013;14(10):1014-22.
5. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
6. Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN. Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. *Adv Cancer Res*. 2003;90:157-77.
7. Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S. Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006;6(3):233-7.
8. Gabriel EM, Lattime EC. Anti-CTL-associated antigen 4: are regulatory T cells a target? *Clin Cancer Res*. 2007;13(3):785-8.
9. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *J Exp Med*. 2012;209(2):201-9.
10. George S, Pili R, Carducci MA, Kim JJ. Role of immunotherapy for renal cell cancer in 2011. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(9):1011-8.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.1. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. Juli 2018. Adresse: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.1.pdf. Aufgerufen am: 09.08.2018.
12. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). ICD10: C34.- Onkopedia Leitlinien. 2017. Adresse:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf>. Aufgerufen am: 28.06.2018.

13. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v126-32.
14. European Association of Urology. EAU Guidelines. 2016. Adresse: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>. Aufgerufen am: 27.06.2018.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Version 2.2018 - January 19, 2018.
16. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol.* 2006;90:297-339.
17. 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. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-199. Ipilimumab zur Behandlung des malignen Melanoms. 23. März 2017.
19. Roche. Fachinformation. Roferon®-A. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; Stand: Dez 2016.
20. MSD. Fachinformation. IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. Hattfordshire, UK: Merck Sharp & Dohme Limited; Stand: Sep. 2017.
21. EMA. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab Procedure No. MEA/H/C/003985/II/0041. Marketing authorisation holder (MAH): Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 28 June 2018. London, UK: European Medicines Agency; 2018.