

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (YERVOY®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2 E

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.02.2019

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	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

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 Wirkstoffe im Anwendungsgebiet	13
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen Wirkstoffe.....	15
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	19
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APC	Antigenpräsentierende Zelle (<i>Antigen-Presenting Cell</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BRAF	RAF Isoform B
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHO	<i>Chinese Ovarian Hamster</i>
CRAF	<i>Cellular RAF</i>
CSF	Koloniestimulierender Faktor
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EU	Europäische Union
FLT	<i>Fms-like Tyrosine Kinase</i>
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
MHC	Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
mRCC	Metastasiertes Nierenzellkarzinom (<i>Metastatic Renal Cell Carcinoma</i>)
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
PD-1	<i>Programmed Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed Death-Ligand 2</i>
PDGF	<i>Platelet-derived Growth Factor</i>
PDGFR	<i>Platelet-derived Growth Factor Receptor</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	<i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
RCC	Nierenzellkarzinom (<i>Renal Cell Carcinoma</i>)
RET	<i>Rearranged during Transfection</i>
RNA	Ribonukleinsäure

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

RTK	Rezeptortyrosinkinase
SGB	Sozialgesetzbuch
TCR	T-Zell-Rezeptor (<i>T-Cell Receptor</i>)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>

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:	Ipilimumab
Handelsname:	YERVOY®
ATC-Code:	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.

Ipilimumab und Nivolumab 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 Tumorantigenenerkennung 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 entwickeln 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 zusätzlichen Therapieansatz dar und haben sich als weitere tragende Säule in der medikamentösen Behandlung einiger Tumorerkrankungen etabliert [11-14].

Wirkmechanismen von Ipilimumab und Nivolumab

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. PD-1 die Immunantwort.

Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-(IgG1)-Antikörper, der an CTLA-4 bindet und dadurch die länger anhaltende Bindung von CD28, dem obligaten Co-Stimulus einer T-Zell-Aktivierung, an den B7-Komplex antigenpräsentierender Zellen (APC) ermöglicht [3]. 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 [3]. Der Wirkmechanismus von Ipilimumab (CTLA-4-Signalweg) ist schematisch in Abbildung 2-1 dargestellt.

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

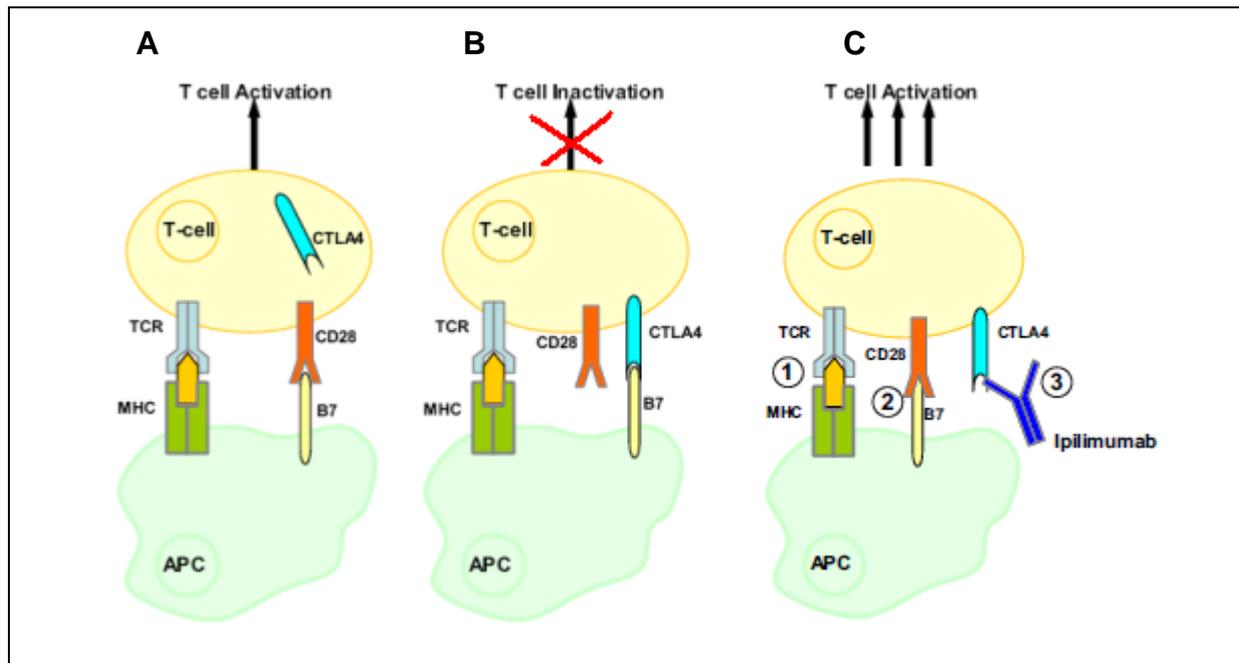


Abbildung 2-1: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab (CTLA-4-inhibierender Antikörper)

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

Bild A zeigt die Aktivierung der T-Zelle: Durch Interaktion des MHC-Antigenkomplexes auf der APC mit dem T-Zell-Rezeptor auf der T-Zelle und Ausbildung einer Bindung zwischen diesen beiden Molekülen beginnt die T-Zell-Aktivierung. Die Kostimulation durch die Bindung von dem auf der Oberfläche der T-Zelle befindlichen CD28-Molekül an den B7-Komplex aus CD80 und CD86 auf der Oberfläche der APC, bewirkt eine vollständige Aktivierung der T-Zelle und ermöglicht so die Tumorbekämpfung und T-Zell-Proliferation. CTLA-4 ist noch innerhalb der T-Zelle lokalisiert.

Bild B zeigt die natürliche Regulation der Immunreaktion: 48 bis 72 Stunden nach Aktivierung der T-Zelle gelangt CTLA-4 aus dem Zellinneren an die Zelloberfläche, wo es mit CD28 um die Bindung an den B7-Komplex auf der APC konkurriert. Aufgrund der höheren Affinität zu B7 verdrängt CTLA-4 das CD28-Molekül aus der Bindung zu B7 und inaktiviert so die T-Zelle.

Bild C zeigt den Wirkmechanismus von Ipilimumab: Ipilimumab bindet an CTLA-4, so dass CTLA-4 nicht mit B7 interagieren kann. Die T-Zell-Aktivität bleibt dauerhaft "angeschaltet".

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

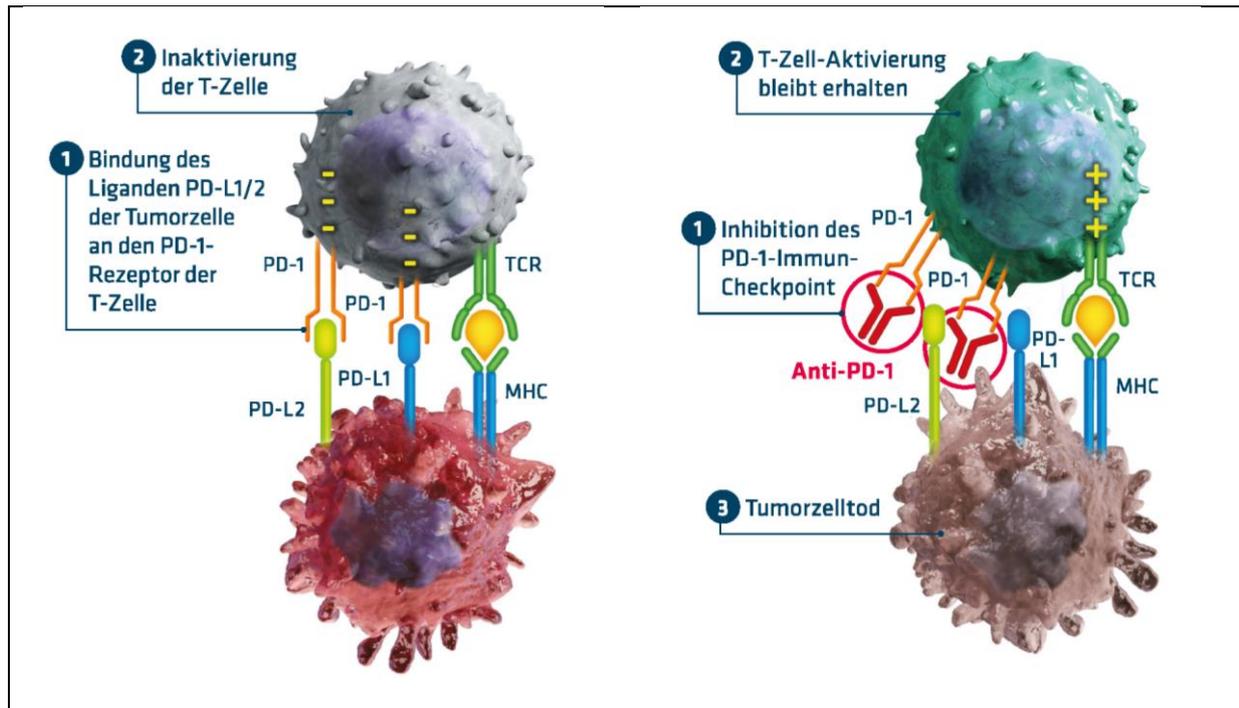


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

Quelle: Eigene Abbildung

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

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

PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Death-Ligand 2; 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 findet vor allem in einer frühen Phase der zellulären Immunantwort – dem „Priming“ – statt [17]. 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 schematisch in Abbildung 2-3 dargestellt.

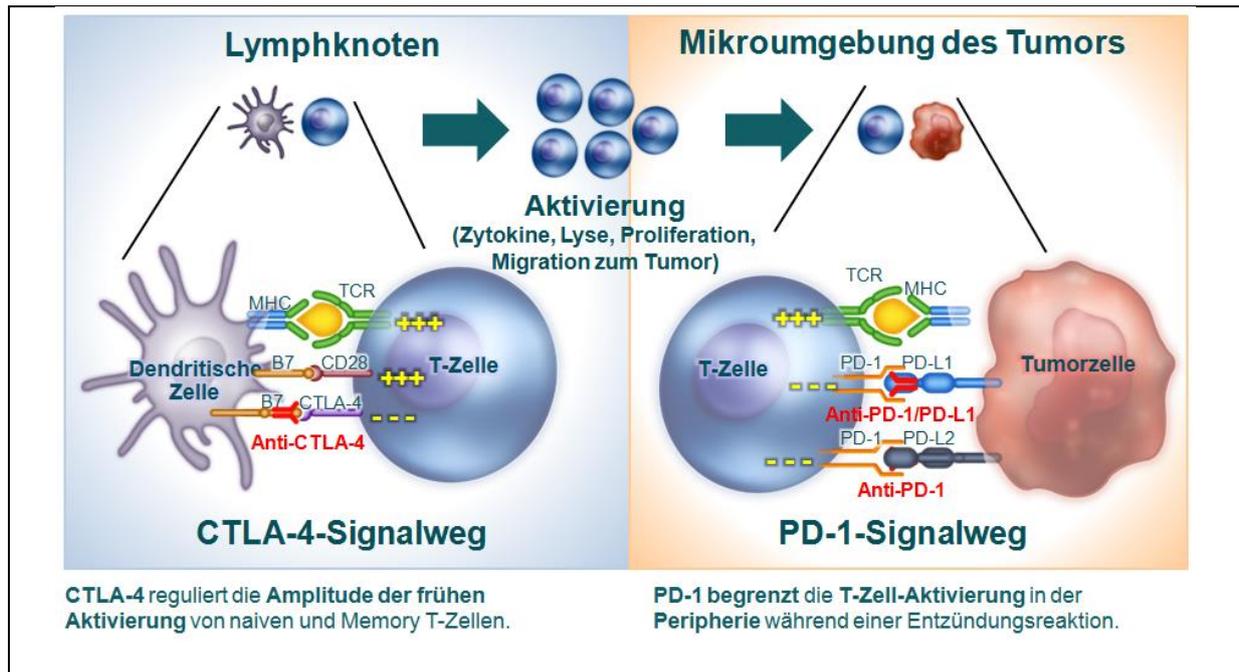


Abbildung 2-3: Blockade der CTLA-4- und PD-1-Signalwege (Komplementärmechanismus)

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; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Death-Ligand 2; 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 auf dem medianen Überleben. Um das teilweise verzögerte Ansprechen und vor allem das verbesserte Gesamtüberleben für einen Teil der Patienten, welches sich durch immunonkologische Therapien erreichen lässt, präziser abzubilden, sollten nach Ansicht von Bristol-Myers Squibb (BMS) für die Bewertung der Immunonkologie 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 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 fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil sind in Deutschland die in Tabelle 2-3 aufgelisteten Wirkstoffe zugelassen. Die Wirkstoffe sind nach Klassen gemäß aktuellem deutschen ATC-Code geordnet. Alle für das Anwendungsgebiet relevanten Wirkstoffe sind der anatomischen Hauptgruppe (1. Ebene) „L Antineoplastische und immunmodulierende Mittel“ zugeordnet. Die Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
<i>Antineoplastische Mittel (L01), andere antineoplastische Mittel (L01X), Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE)</i>			
L01XE04	Sunitinib	SUTENT [®]	SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt [24].
L01XE05	Sorafenib	Nexavar [®]	Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind [25].
L01XE09	Temsirolimus	Torisel [®]	Torisel ist angezeigt zur first-line-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen [26].
L01XE11	Pazopanib	Votrient [®]	Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten [27].
L01XE26	Cabozantinib	Cabometyx [®]	CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC): – bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko [28]
L01XE34	Tivozanib	Fotivda [®]	Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam [29].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
<i>Antineoplastische Mittel (L01), andere antineoplastische Mittel (L01X), Monoklonale Antikörper (L01XC)</i>			
L01XC07	Bevacizumab	Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet [30].
<i>Immunstimulanzien (L03), Immunstimulanzien (L03A), Interferone (L03AB)</i>			
L03AB04	Interferon alpha-2a	Roferon®	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: ... - Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom [31].
<i>Immunstimulanzien (L03), Immunstimulanzien (L03A), Interleukine (L03AC)</i>			
L03AC01	Interleukin-2 / Aldesleukin	PROLEUKIN® S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms [32].

Wirkmechanismen

Die anti-tumorale Wirkung der Immunonkologika Nivolumab und Ipilimumab erfolgt durch Blockade des PD-1-/PD-L1- bzw. CTLA-4-Signalwegs wie in Abschnitt 2.1.2 geschildert. Die Wirkmechanismen von Nivolumab und Ipilimumab unterscheiden sich damit grundlegend vom Wirkmechanismus aller anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe, die im Folgenden substanzspezifisch erläutert werden.

Proteinkinase-Inhibitoren

Proteinkinasen sind Enzyme, die durch den Transfer von Phosphatgruppen die Aktivität des jeweiligen Zielproteins regulieren und dadurch eine zentrale Rolle bei der Kontrolle der Signaltransduktionswege in einer Zelle spielen. Die zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms eingesetzten Proteinkinase-Inhibitoren hemmen Rezeptor-Tyrosin-Kinasen, wie beispielsweise die Rezeptoren für die Wachstumsfaktoren VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) und PDGF (*Platelet-derived Growth Factor*), oder Serin/Threonin-Kinasen, wie mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*). In Krebszellen kommt es zur Überaktivierung der Proteinkinasen, wodurch unkontrolliertes Wachstum induziert wird. Durch den Einsatz von Proteinkinase-Inhibitoren wird die Aktivität der Proteinkinasen blockiert und damit das Krebswachstum gehemmt [24-29]. Zudem kommt es zu einer Hemmung der Tumor-Angiogenese, wodurch ebenfalls das Tumorwachstum begrenzt wird.

Monoklonale Antikörper

Der monoklonale Antikörper Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF. Durch die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF wird die Tumor-Angiogenese gehemmt, wodurch das Tumorwachstum verlangsamt wird [30].

Interferone und Interleukine

Interferone und Interleukine zählen zu den Zytokinen, welche das Wachstum und die Differenzierung von Zellen regulieren. Interferone sind Glykoproteine, die eine antivirale und antitumorale Wirkung haben, weil sie die Expression von Proteinen einleiten, welche zur Bekämpfung von Viren oder Tumorzellen dienen. Interleukine sind Peptidhormone, die bei der Kommunikation von Immunabwehrzellen untereinander eine Rolle spielen und damit ebenfalls die Bekämpfung von Krankheitserregern oder Tumorzellen vermitteln. Damit haben Zytokine eine immunstimulierende Wirkung und werden zur aktiven unspezifischen Immuntherapie bei Tumorerkrankungen eingesetzt [31, 32].

In der folgenden Tabelle 2-4 werden die genauen Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen gemäß Fachinformationen dargestellt.

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen Wirkstoffe

Wirkstoff	Wirkmechanismus
<i>Antineoplastische Mittel (L01), andere antineoplastische Mittel (L01X), Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE)</i>	
Sunitinib	Sunitinib hemmt verschiedene Rezeptortyrosinkinasen (RTKs), die mit dem Tumorwachstum, der Angiogenese und der Entwicklung von Metastasen bei Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden. Sunitinib ist ein Hemmer des PDGF (platelet-derived growth factor)-Rezeptors α und β , des VEGF (vascular endothelial growth factor)-Rezeptors 1 – 3, des KIT (Stammzellfaktor)-Rezeptors, des FLT (Fms-like tyrosine kinase)3-Rezeptors, des CSF (koloniestimulierenden Faktors)1-Rezeptors und des RET (rearranged during transfection)-Rezeptors. Der primäre Metabolit entwickelte in biochemischen und zellulären Untersuchungssystemen eine mit Sunitinib vergleichbare Wirkstärke [24].
Sorafenib	Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der <i>in vitro</i> die Proliferation von Tumorzellen vermindert. In athymischen Mäusen hemmt Sorafenib das Tumorwachstum eines breiten Spektrums von humanen Tumor-Xenotransplantaten, begleitet von einer Reduktion der Tumor-Angiogenese. Sorafenib hemmt die Aktivität von vorhandenen Targets in der Tumorzelle (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT und FLT-3) und in der Tumor-Gefäßversorgung (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR- β). RAF-Kinasen sind Serin/Threonin-Kinasen, während c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR- β Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind [25].

Wirkstoff	Wirkmechanismus
Temsirolimus	<p>Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von mTOR (mammalian target of rapamycin). Temsirolimus bindet an ein intrazelluläres Protein (FKBP-12), und der Protein/Temsirolimus-Komplex bindet an und hemmt die Aktivität von mTOR, welches die Zellteilung kontrolliert. [...]</p> <p>Die Hemmung der mTOR-Aktivität führt bei nanomolaren Konzentrationen zu einer Wachstumsverzögerung und bei mikromolaren Konzentrationen zu einer Wachstumshemmung in der G1-Phase bei behandelten Tumorzellen, die durch die selektive Unterbrechung der Translation von Proteinen, die den Zellzyklus regulieren, wie Cycline des D-Typs, c-myc, und Ornithin-Decarboxylase, bedingt wird. Wenn die mTOR-Aktivität gehemmt wird, ist seine Fähigkeit zur Phosphorylierung und damit zur Kontrolle der Aktivität der Translationsfaktoren von Proteinen, die die Zellteilung kontrollieren (4E-BP1 und S6K, beide dem mTOR im PI3-Kinase/AKT-Pfad nachgeschaltet), blockiert.</p> <p>Zusätzlich zur Regulation der Zellzyklus-Proteine kann mTOR die Translation von Faktoren, die durch Hypoxie induziert werden, HIF-1 und HIF-2 alpha, regulieren. Diese Transkriptionsfaktoren regulieren die Fähigkeit des Tumors, sich an hypoxische Mikroumgebungen anzupassen und den angiogenen Faktor vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) zu produzieren. Der Antitumoreffekt von Temsirolimus kann daher auch zum Teil von seiner Fähigkeit herrühren, die Spiegel von HIF und VEGF im Tumor oder der Tumormikroumgebung zu erniedrigen, wodurch die Entwicklung von Blutgefäßen beeinträchtigt wird [26].</p>
Pazopanib	<p>Pazopanib ist ein oral zu verabreichender, potenter Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der „Vascular Endothelial Growth Factor“-Rezeptoren (VEGFR)-1, -2 und -3, der „Platelet-Derived Growth Factor“-Rezeptoren (PDGFR)-α und -β und des „Stem Cell Factor“-Rezeptors (c-KIT) mit IC50-Werten von 10, 30, 47, 71, 84 bzw. 74 nM. In präklinischen Untersuchungen hemmte Pazopanib dosisabhängig die ligandeninduzierte Autophosphorylierung der VEGFR-2-, c-Kit und PDGFR-β-Rezeptoren in Zellkulturen. <i>In vivo</i> hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-Autophosphorylierung in Mäuselungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen [27].</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Wirkmechanismus
Cabozantinib	Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)- und VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie den GAS6-Rezeptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, den Stammzellefaktor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2 [28].
Tivozanib	Tivozanib ist ein potenter und selektiver Inhibitor aller drei vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGFR) und hemmt nachweislich in vitro verschiedene VEGF-induzierte biochemische und biologische Reaktionen, einschließlich die durch VEGF-Liganden induzierte Phosphorylierung der drei VEGFR 1, 2 und 3, sowie die Proliferation humaner Endothelzellen. Die nächste von der Tivozanib-Inhibition am stärksten betroffene Kinase ist c-KIT, die aber um das 8-Fache weniger sensitiv darauf reagiert als VEGFR 1, 2 und 3. VEGF ist ein potenter mitogener Faktor, der in der Angiogenese und Gefäßpermeabilität von Tumorgewebe eine zentrale Rolle spielt. Durch Inhibition von VEGF-induzierter VEGFR-Aktivierung hemmt Tivozanib die Angiogenese und Gefäßpermeabilität in Tumorgewebe, was das Tumorwachstum in vivo verlangsamt [29].
<i>Antineoplastische Mittel (L01), andere antineoplastische Mittel (L01X), Monoklonale Antikörper (L01XC)</i>	
Bevacizumab	Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. [...] Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird [30].
<i>Immunstimulanzien (L03), Immunstimulanzien (L03A), Interferone (L03AB)</i>	
Interferon alpha-2a	Nachgewiesenermaßen besitzt Interferon alfa-2a viele der Eigenschaften der sogenannten natürlichen Human-alfa-Interferone. Die antivirale Wirkung von Interferon alfa-2a kommt dadurch zustande, dass das Präparat in den Zellen eine Resistenz gegen virale Infektionen induziert und den Effekorteil des Immunsystems so moduliert, dass er Viren neutralisiert

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Wirkmechanismus
	<p>oder virusinfizierte Zellen eliminiert. Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a ist noch nicht vollständig bekannt. Es wird jedoch von einigen Veränderungen in menschlichen Tumorzellen unter der Therapie mit Interferon alfa-2a berichtet. So zeigen HT-29-Zellen eine signifikante Reduktion der DNA-, RNA- und der Proteinsynthese. Es konnte gezeigt werden, dass Interferon alfa-2a <i>in vitro</i> eine antiproliferative Wirkung gegen eine Vielzahl menschlicher Tumoren ausübt und das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte menschlicher Tumoren hemmt. Eine begrenzte Zahl menschlicher Tumorzelllinien, die <i>in vivo</i> in Nacktmäusen gewachsen sind, sind auf die Interferon-alfa-2a-Ansprechbarkeit getestet worden. <i>In vivo</i> ist der wachstumshemmende Effekt von Interferon alfa-2a auf einige Tumore, einschließlich Mammakarzinom, Adenokarzinom des Dickdarms, Kolonkarzinom und Prostatakarzinom, untersucht worden. Das Ausmaß der antiproliferativen Aktivität ist unterschiedlich stark ausgeprägt.</p> <p>Im Gegensatz zu anderen menschlichen Proteinen werden viele Wirkungen von Interferon alfa-2a teilweise oder vollständig aufgehoben, wenn es an anderen Tierspezies erprobt wird. Allerdings zeigte Interferon alfa-2a bei Rhesusaffen eine ausgeprägte Aktivität gegen das Vaccinia-Virus [31].</p>
<i>Immunstimulanzien (L03), Immunstimulanzien (L03A), Interleukine (L03AC)</i>	
Interleukin-2 / Aldesleukin	<p>Proleukin S wirkt immunregulatorisch. Die biologischen Aktivitäten von Aldesleukin und nativem humanen IL-2, einem natürlich vorkommenden Lymphokin, sind vergleichbar. Die <i>In-vivo</i>-Gabe von Proleukin S verursacht bei Tieren und Menschen dosisabhängig vielfältige immunologische Effekte. Es ist erwiesen, dass Aldesleukin in Maustumormodellen sowohl Wachstum als auch Ausbreitung von Tumoren inhibieren kann. Es ist noch nicht genau geklärt, über welchen Mechanismus die Aldesleukin-vermittelte Immunstimulation zur antitumoralen Aktivität führt [32].</p>

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1) ^b .	nein	11. Januar 2019	E
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: 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 YERVOY[®] zu entnehmen.</p>			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation YERVOY[®] mit Stand vom Januar 2019 [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 2-6 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
YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.	13. Juli 2011

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. ^a	31. Oktober 2013
YERVOY ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren indiziert. ^b	18. Januar 2018
YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab 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) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^c	31. Mai 2018
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für die Erstlinientherapie bei Melanomen wurde der Satzteil „die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“ aus dem ursprünglichen Indikationstext gestrichen.</p> <p>b: Der Text zur Indikationserweiterung bei Melanomen für Jugendliche ab 12 Jahren und älter wurde in den ursprünglichen Abschnitt zur Behandlung von Erwachsenen mit Melanomen eingefügt.</p> <p>c: 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 YERVOY® 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 Fachinformation YERVOY® mit Stand vom Januar 2019 [3]. Die Angaben zur Zulassungshistorie wurden der Homepage der EMA entnommen [33].

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.

Die Informationen zum Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Ipilimumab wurden der deutschen Fachinformation von YERVOY® entnommen. Die Angaben zur Zulassungshistorie von Ipilimumab wurden der Homepage der EMA entnommen (www.ema.europa.eu). Die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Informationen zum Wirkmechanismus von Nivolumab wurden der deutschen Fachinformation von OPDIVO® entnommen. Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften entnommen. Die Artikel wurden mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

Der deutsche Zulassungsstatus von Wirkstoffen im relevanten Anwendungsgebiet wurde im Arzneimittel-Informationssystem über das Portal PharmNet.Bund ermittelt (www.pharmnet-bund.de). 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).

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 (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. 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.
3. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
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):233-7.
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. DGHO 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. [Zugriff: 02.01.2018]. URL:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2018): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1, Juli 2018, AWMF Registernummer: 032/024OL. [Zugriff: 08.01.2019]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>.
 13. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG (2015): Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 26 Suppl 5:v126-32.
 14. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2018): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018. In: *European Association of Urology Guidelines 2018 Edition*. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office.
 15. Harris NL, Ronchese F (1999): The role of B7 costimulation in T-cell immunity. *Immunol Cell Biol*; 77(4):304-11.
 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, Bähr 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 treatment reviews*; 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. Pfizer (2006): SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 28.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 25. Bayer (2006): Nexavar® 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 26. Pfizer (2007): Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 27. Novartis (2010): Votrient® 200 mg/ 400 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Ipsen (2016): CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. EUSA Pharma (2017): Fotivda 890 Mikrogramm/ 1.340 Mikrogramm Hartkapseln; Fachinformation. Stand: August 2017 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Roche (2005): Avastin® Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Roche (1999): Roferon®-A; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Novartis (1989): PROLEUKIN® S; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. European Medicines Agency (2012): YERVOY: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; Stand: Januar 2019. [Zugriff: 28.01.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/yervoy-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en-0.pdf.