

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Avelumab (Bavencio®)*

Merck Serono GmbH  
und  
Pfizer Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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 .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Darstellung der ADCC.....	8
Abbildung 2: Immunsuppression über den PD-1/PD-L1-Signalweg.....	10
Abbildung 3: Wirkmechanismus von anti-PD-L1-Inhibitoren in Tumoren.....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B7.1	Lymphozyten-Aktivierungsantigen CD80
CD	Cluster of Differentiation
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment Crystallizable)
Fc $\gamma$	Kristallisierbares Fragment Gamma (Fragment Crystallizable Gamma)
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IgG	Immunglobulin G
IgG1	Immunglobulin G1
MCC	Merkelzellkarzinom (Merkel Cell Carcinoma)
MHC-I/-II	Haupthistokompatibilitätskomplex I oder II (Major Histocompatibility Complex I or II)
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
PD-1	Programmierter Zelltod-Protein 1 (Programmed Cell Death 1 Protein)
PD-L1/PD-L2	Programmierter Zelltod-Ligand 1 oder 2 (Programmed Cell Death Ligand 1 or 2)
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)
TCR	T-Zell-Rezeptor (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

<b>Wirkstoff:</b>	Avelumab
<b>Handelsname:</b>	Bavencio®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC31
Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code.	

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
13228058	EU/1/17/1214/001	20 mg/ml	1 Durchstechflasche
Abkürzungen: PZN: Pharmazentralnummer.			

### 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.*

Avelumab ist ein intravenös verabreichter, humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen PD-L1 (Programmierter Zelltod-Ligand 1; Programmed Cell Death Ligand 1) gerichtet ist. Avelumab ist in Europa zur Anwendung als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom und in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom zugelassen [1]. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (Programmierter Zelltod-Protein 1, Programmed Cell Death Protein 1) und B7.1 (Lymphozyten-Aktivierungsantigen Cluster of Differentiation [CD]80). Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische T-Zellen (CD8+ T-Zellen) aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt [2]. Die Bindung von Avelumab an PD-L1 blockiert die Inhibierung von Immunzellen und verstärkt so spezifische Immunreaktionen gegen das Merkelzellkarzinom [2, 3]. Der Wirkstoff Avelumab wird in einer Zusammenarbeit der pharmazeutischen Unternehmen Merck und Pfizer entwickelt [4].

### Tumorbekämpfung durch das Immunsystem

Eine der Hauptaufgaben des Immunsystems ist die Unterscheidung von körperfremden und körpereigenen Stoffen [5]. Es setzt sich aus einem komplexen Gefüge aus Abwehrzellen, Antikörpern und Botenstoffen zusammen und schützt den Körper vor Infektionen und anderen Erkrankungen, wie beispielsweise auch der Entstehung von Krebs. Während einer Immunreaktion werden neben potenziellen Krankheitserregern, wie z. B. Bakterien, Viren und Parasiten, auch entartete Zellen identifiziert und eliminiert [6, 7]. Die wichtigsten Zellen bei der Bekämpfung von Pathogenen sind die Leukozyten (weiße Blutkörperchen), zu denen u. a. B- und T-Zellen, natürliche Killerzellen (NK-Zellen), neutrophile Granulozyten, Makrophagen und dendritische Zellen zählen. Im Verlauf einer Immunreaktion kommt es zu einer fein abgestimmten Interaktion der verschiedenen Zelltypen, da jede dieser Zellen spezielle Funktionen und Aufgaben erfüllt [8].

Bereits seit Jahrzehnten ist bekannt, dass auch Tumoren immunogen sind, d. h. sie induzieren Immunantworten, welche im optimalen Fall den entstehenden Tumor zerstören [9]. Man nimmt an, dass unter normalen Bedingungen die Kontrolle durch das Immunsystem eine große Anzahl

von beginnenden Tumorerkrankungen verhindert, ehe diese sich klinisch manifestieren können [10]. Bei der spezifischen, erworbenen Immunabwehr von entarteten Zellen spielen T-Zellen eine zentrale Rolle [9].

Damit eine spezifische, erworbene antitumorale Immunantwort zu einer wirksamen Vernichtung der Krebszellen führt, müssen verschiedene aufeinanderfolgende und sich wiederholende Prozesse stattfinden [9]. Ein solcher Prozess beginnt mit dem Tod von Tumorzellen. Dies ist im Rahmen der Gewebeerneuerung ein normaler Vorgang, bei dem tagtäglich eine Vielzahl von körpereigenen Zellen, darunter auch Tumorzellen, abstirbt [9, 11]. Die dadurch freigesetzten Tumorantigene werden von dendritischen Zellen aufgenommen und enzymatisch zerlegt. Mit Hilfe des Haupthistokompatibilitätskomplex I (MHC; Major Histocompatibility Complex) und MHC-II präsentieren die dendritischen Zellen im nächsten Schritt den naiven T-Zellen die aufgenommenen Tumorantigene. Erkennt eine T-Zelle das Antigen mit Hilfe des sogenannten T-Zell-Rezeptors, kommt es zur Prägung (Priming). Dies bedeutet, dass es zur Aktivierung und Proliferation der T-Zellen und somit zur Induktion einer gegen das tumorspezifische Antigen gerichteten Immunantwort kommt. Im weiteren Verlauf wandern die aktivierten T-Zellen zum Tumor und infiltrieren diesen. Die T-Zellen erkennen die entarteten Zellen und binden spezifisch an das Antigen der Tumorzelle und zerstören diese daraufhin. Die absterbenden Tumorzellen setzen weitere Antigene frei, woraufhin der Prozess von vorne beginnt und die Immunantwort weiter verstärkt wird [9].

Neben der spezifischen, erworbenen Immunantwort, spielt auch die angeborene (innate) Immunantwort eine entscheidende Rolle bei der Elimination von Tumorzellen. Zelluläre Spieler der angeborenen Immunantwort sind myeloische (Makrophagen, neutrophile Granulozyten) und lymphatische Zellen (NK-Zellen). Angeborene und erworbene Immunantworten stehen in enger Beziehung zueinander und verstärken sich gegenseitig [12-14]. NK-Zellen können als Bestandteil der angeborenen Immunabwehr schnell reagieren und bilden somit die erste Instanz bei der Abwehr viraler, bakterieller und parasitärer Infektionen sowie von Tumoren [12]. Das Erkennen von Tumorzellen wird über inhibitorische und aktivierende rezeptorvermittelte Signale reguliert [12, 13]. Dadurch sind die NK-Zellen in der Lage, gesunde Körperzellen von infizierten bzw. entarteten Zellen zu differenzieren und letztere zu eliminieren (siehe Abbildung 1) [13]. Ein potenter Aktivator von NK-Zellen ist der kristallisierbare Fragment Gamma (Fc $\gamma$ ; Fragment Crystallizable Gamma)-Rezeptor III vom Isotyp A (auch CD16 genannt), der auf der Oberfläche bestimmter NK-Zellen exprimiert wird und für die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC; Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) verantwortlich ist (siehe Abbildung 1) [13, 15]. Die ADCC ist ein Mechanismus des Immunsystems, bei dem antikörperbeladene Zielzellen zerstört werden. Der Fc $\gamma$ -Rezeptor IIIA bindet dabei an die kristallisierbare Fragment (Fc)-Region bestimmter Antikörper, welche wiederum an ein spezifisches Antigen der Tumorzelle gebunden sind. Durch diese Interaktion werden NK-Zellen aktiviert und setzen daraufhin zytotoxische Granula frei, welche die Lyse der Tumorzelle auslösen [2, 16, 17]. Zu den Zellen mit einem Fc $\gamma$ -Rezeptor gehören neben den NK-Zellen auch Makrophagen und neutrophile Granulozyten [16, 18]. Die Fähigkeit von IgG-Antikörpern eine ADCC auszulösen hängt dabei von ihrem

Isotyp ab. IgG1-Antikörper haben eine starke Affinität zu Fc $\gamma$ -Rezeptoren vom Subtyp IIIA und können die ADCC, im Vergleich zu anderen IgG-Subtypen, am stärksten stimulieren [15].

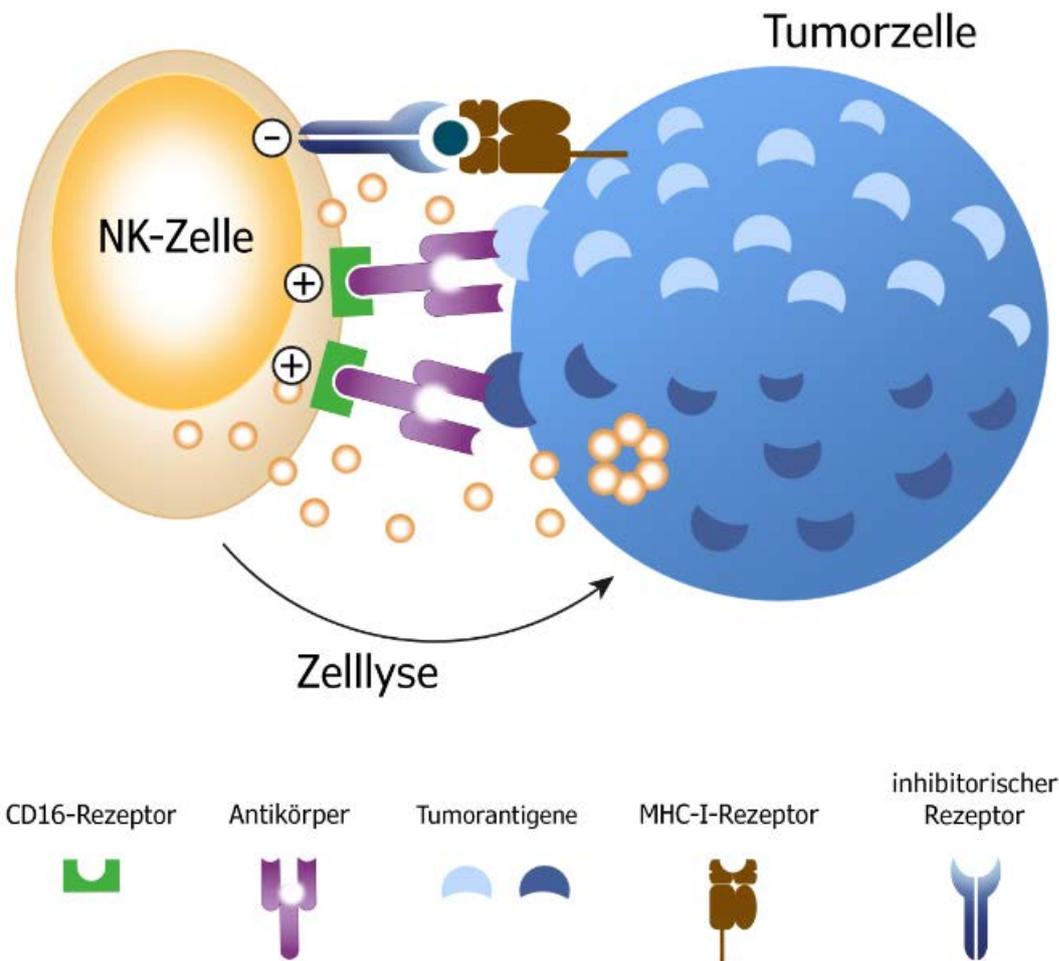


Abbildung 1: Schematische Darstellung der ADCC

Spezifische, an Tumorantigene gebundene Antikörper binden an den Fc $\gamma$ -Rezeptor-IIIa (CD16) der NK-Zelle und lösen dadurch eine ADCC aus.

Abkürzungen: ADCC: Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität; CD: Cluster of Differentiation; Fc $\gamma$ : Kristallisierbares Fragment Gamma; MHC-I: Haupthistokompatibilitätskomplex I; NK-Zelle: Natürliche Killerzelle.

Modifiziert nach [13]

### Umgehung der Immunabwehr durch PD-L1-Expression des Tumors

Bei einer manifestierten Tumorerkrankung hat der Tumor durch sogenannte Immune-Escape-Mechanismen Möglichkeiten gefunden, der körpereigenen Immunabwehr zu entgehen. Die Wege, über die der Tumor dies bewerkstelligen kann, sind vielfältig [9].

Einer der bedeutendsten Immune-Escape-Mechanismen ist die Umgehung der Überwachung durch das Immunsystem durch Zweckentfremdung der sogenannten

Immuncheckpoint-Signalwege, welche in physiologischen Situationen dazu dienen, die Homöostase des Immunsystems aufrechtzuerhalten [19, 20]. Unter Immuncheckpoints versteht man die Interaktion zwischen bestimmten Oberflächenmolekülen von Immunzellen, die über stimulatorische bzw. inhibitorische Signale das Ausmaß und die Qualität der T-Zell-Antworten steuern [21, 22]. Darüber hinaus können sie bei der Abwehr von Pathogenen helfen sowie die Entstehung von Autoimmunreaktionen oder Kollateralschäden an gesunden Geweben verhindern [19, 23, 24]. Ein bedeutender inhibitorischer Immuncheckpoint ist die Interaktion der Liganden PD-L1 oder PD-L2 (Programmierter Zelltod-Ligand 2; Programmed Cell Death Ligand 2) mit dem Rezeptor PD-1, welcher auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen exprimiert wird [5, 21, 25]. Zusätzlich kann PD-L1 auch mit anderen Proteinen, wie dem Rezeptor B7.1, interagieren, wodurch eine immunsuppressive Reaktion weiter verstärkt wird [25]. PD-L1 ist auf einer Reihe von Immunzellen wie B-Zellen, dendritischen Zellen und Makrophagen zu finden [25]. Im Laufe der Tumorentwicklung erwerben häufig auch Tumorzellen die Fähigkeit PD-L1 auf der Zelloberfläche zu exprimieren [25, 26]. PD-L2 kommt vorwiegend auf dendritischen Zellen und Monozyten vor und wird von Tumoren weitaus seltener exprimiert als PD-L1 [5, 27]. Ungefähr die Hälfte der Merkelzellkarzinome (43-66%) exprimieren PD-L1 [26, 28]. Die Bindung von PD-L1 an den Rezeptor PD-1 auf einer T-Zelle bewirkt ein inhibitorisches Signal, wodurch die T-Zelle in allen Funktionen gehemmt wird [25]. Diese Hemmung bewirkt, dass auch bei Anwesenheit spezifischer zytotoxischer T-Zellen in der Tumormikroumgebung, die Tumorzellen nicht mehr eliminiert werden (siehe Abbildung 2) [24, 25]. Bemerkenswerterweise tritt dieser Effekt auch auf, wenn PD-L1 nicht von Tumorzellen selbst, sondern von Stromazellen (z. B. alternative aktivierte Makrophagen) exprimiert wird. Aus diesem Grund sind Krebserkrankungen, bei denen sich im Tumor eine hohe PD-L1-Expression findet, häufig mit einer schlechteren Prognose assoziiert [29-31].

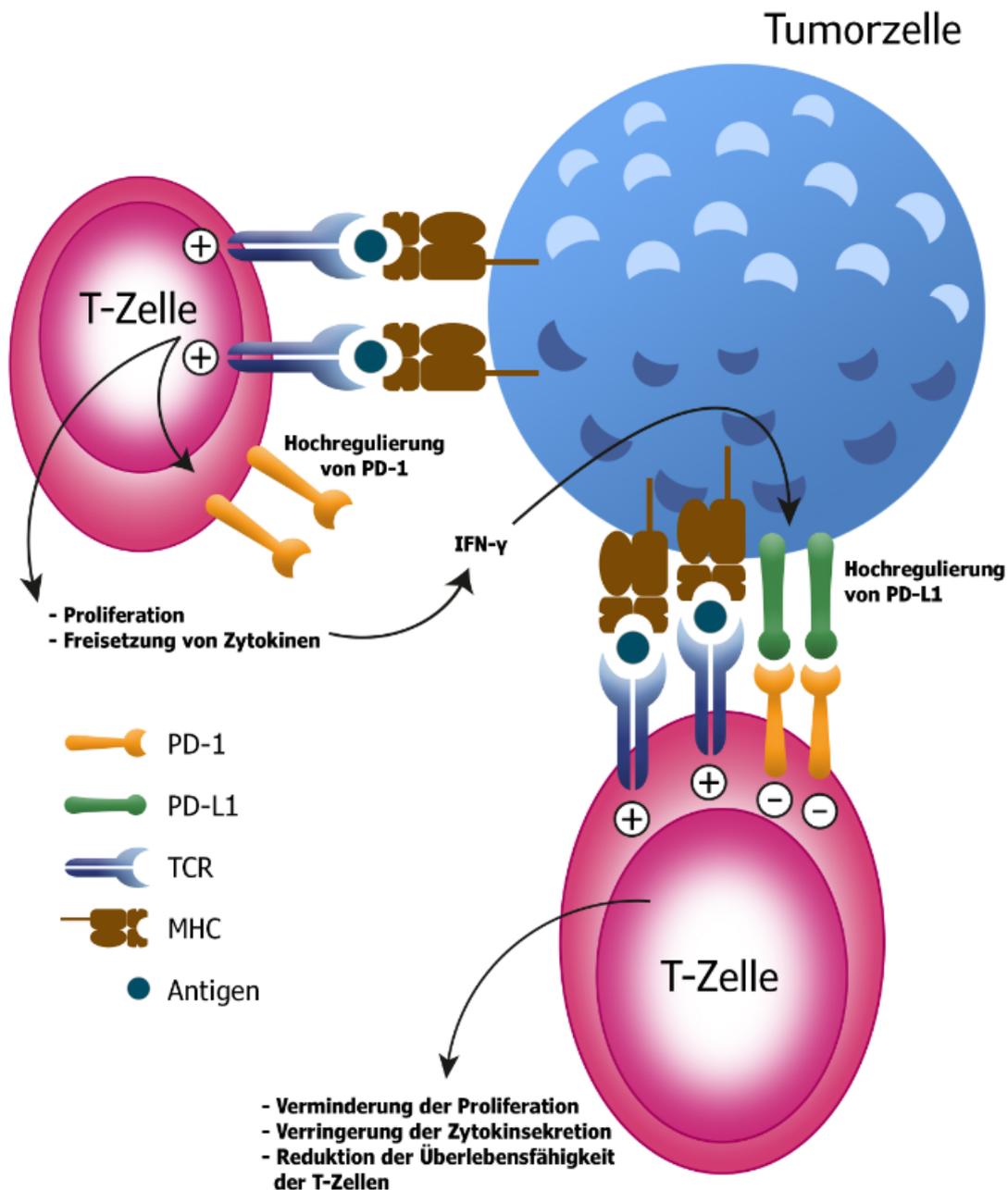


Abbildung 2: Immunsuppression über den PD-1/PD-L1-Signalweg

T-Zellen werden mittels ihres TCR durch die Erkennung von Tumorantigenen, die an den MHC von Antigen-präsentierenden Zellen gebunden sind, aktiviert. Die aktivierten T-Zellen lysieren infolgedessen den Tumor. Eine länger andauernde TCR-Stimulation führt zu einer Induktion der PD-1-Expression auf den T-Zellen. Durch inflammatorische Zytokine und/oder durch onkogene Signalwege können Tumorzellen die Fähigkeit erwerben, selbst PD-L1 zu exprimieren. Die Bindung von PD-L1 an den Rezeptor PD-1 inhibiert die TCR-vermittelte T-Zell-Aktivierung, so dass die Tumorzelle dem Angriff der spezifischen T-Zellen entkommen kann.

Abkürzungen: IFN-γ: Interferon-gamma; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; PD-1: Programmierter Zelltod-Protein 1; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; TCR: T-Zell-Rezeptor.

Modifiziert nach [5]

**Wirkmechanismus von Avelumab**

Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an PD-L1 bindet und somit die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 und B7.1 hemmt. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf CD8<sup>+</sup> T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab mittels ADCC eine NK-Zell-vermittelte direkte Tumorzelllyse induziert [1, 2, 32].

***Inhibition des PD-1/PD-L1-Immuncheckpoints durch Avelumab***

Ein Ziel der Immunonkologie ist es, die Immun-Escape-Mechanismen von Tumoren zu verstehen, um diese therapeutisch zu überwinden, d. h. die körpereigene Immunabwehr zu initiieren, zu reaktivieren und/oder zu verstärken. Dabei darf es aber nicht zu einer unkontrollierten Enthemmung von Immunantworten kommen, durch die es zu ungehemmten Autoimmunreaktionen kommen könnte [9]. Avelumab bindet als anti-PD-L1-Antikörper an von den Tumor- und Tumorstromazellen exprimierten PD-L1, so dass die Interaktion zwischen PD-L1 und den von den T-Zellen exprimierten PD-1-Rezeptoren blockiert wird [2, 33, 34]. Dadurch kommt es zu einer Reaktivierung der antitumoralen Immunantwort, was die T-Zell-Aktivität steigert und so zu einer erfolgreichen Abwehr der Tumoren führt (siehe Abbildung 3) [2, 24]. Nicht betroffen ist dabei die Interaktion von PD-1 mit PD-L2 [2, 26]. Dadurch kann PD-L2 seine wichtige Aufgabe bei der Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz weiterhin erfüllen [5]. In Maus-Tumormodellen wurde gezeigt, dass eine Inhibierung des immunsuppressiven PD-1/PD-L1-Immuncheckpoints durch Avelumab das Tumorwachstum hemmt [35].

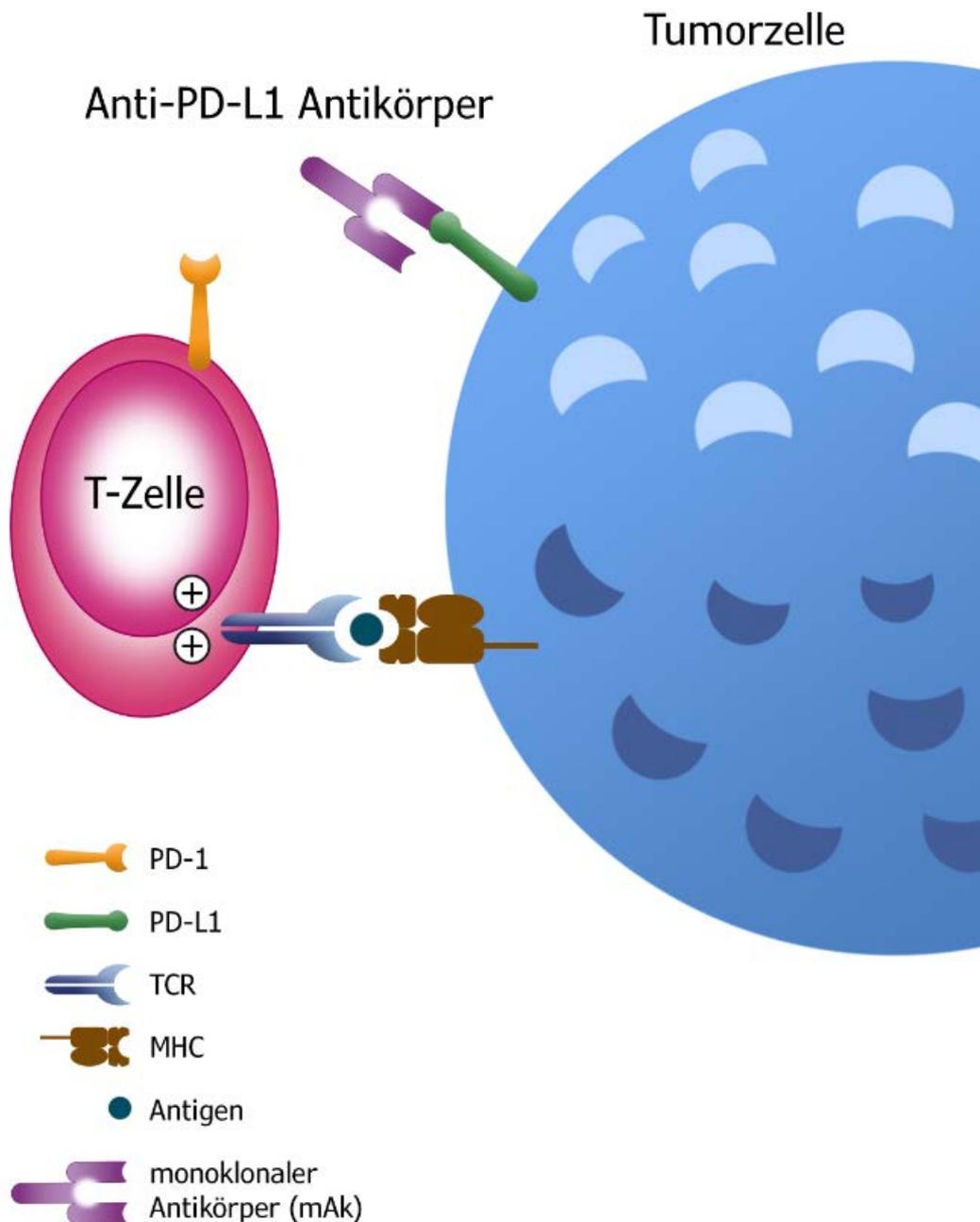


Abbildung 3: Wirkmechanismus von anti-PD-L1-Inhibitoren in Tumoren

Die Blockade von PD-L1 durch monoklonale Antikörper führt zu einer Reaktivierung ruhender Antitumor-T-Zellen.

Abkürzungen: MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; PD-1: Programmierter Zelltod-Protein 1; PD-L1:

Programmierter Zelltod-Ligand 1; TCR: T-Zell-Rezeptor.

Modifiziert nach [5]

### ***Auslösen der ADCC durch Avelumab***

Als IgG1-Antikörper mit einer nativen Fc-Region hat Avelumab das Potenzial, eine ADCC zu induzieren, und somit neben der erworbenen auch die angeborene Immunantwort zu stimulieren [2, 36]. Die Fähigkeit von Avelumab, die Apoptose von Tumorzellen über den ADCC-Mechanismus zu induzieren, wurde in mehreren humanen Tumorzelllinien evaluiert. Diese

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

präklinischen Untersuchungen zeigen, dass Avelumab bei einer Reihe verschiedener Krebsarten eine ADCC-vermittelte Lyse induziert. Ob über eine ADCC auch PD-L1-positive immunsuppressive Stromazellen im Tumor lysiert werden, ist bisher noch nicht untersucht, liegt aber nahe. Die durch Avelumab induzierte ADCC wird in erster Linie durch NK-Zellen als Effektorzellen vermittelt [2].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.	nein	18.09.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ Abkürzungen: MCC: Merkelzellkarzinom.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 beruhen auf dem Wortlaut der Fachinformation von Bavencio<sup>®</sup> (Stand: September 2019) [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 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1) <sup>a</sup> .	24.10.2019
<p>a: Aufgrund des Umfangs des Abschnitts 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird dieser hier nicht mit angegeben. Der Inhalt des Abschnitts 5.1 ist der Fachinformation von Bavencio zu entnehmen. Abkürzungen: RCC: Nierenzellkarzinom.</p>	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 beruhen auf dem Wortlaut der Fachinformation von Bavencio<sup>®</sup> (Stand: September 2019) [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.*

Die administrativen Angaben zum Wirkstoff Avelumab (Abschnitt 2.1.1) stammen aus der deutschen Fachinformation von Bavencio<sup>®</sup> (Stand: September 2019) und aus den Zulassungsunterlagen von Merck Europe B.V.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitt 2.1.2) wurden aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen von Merck Europe B.V. und aus publizierter Fachliteratur entnommen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, stammen aus der deutschen Fachinformation von Bavencio<sup>®</sup> (Stand: September 2019).

## 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. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: September 2019.
2. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, Heery CR, Gulley JL, Tsang KY, et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(10):1148-57.
3. Nagaya T, Nakamura Y, Sato K, Harada T, Choyke PL, Hodge JW, et al. Near infrared photoimmunotherapy with avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody. *Oncotarget.* 2017.
4. Merck KGaA. Merck Announces Global Strategic Alliance with Pfizer on Anti-PD-L1 to Accelerate Presence in Immuno-Oncology. 2014. Verfügbar unter: <https://www.merckgroup.com/content/dam/web/corporate/non-images/press-releases/2014/nov/en/Strategic-Alliance-with-Pfizer-EN.pdf>. [Zugriff am: 10.02.2020]
5. 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.
6. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2704-15.
7. Gadola SD. Einführung in das Immunsystem. In: Peter H-H, Pichler WJ, Müller-Ladner U, (Hrsg.). *Klinische Immunologie: Urban & Fischer*; 2012.
8. Chaplin DD. 1. Overview of the human immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S430-5.
9. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39(1):1-10.
10. Becker CJ. Tumor-Immunologie – Immun-Escape-Mechanismen Immuntherapie. *Journal des Westdeutschen Tumorzentrums WTZ Essen.* 2015;2:9-12.
11. Ferguson TA, Choi J, Green DR. Armed response: how dying cells influence T-cell functions. *Immunol Rev.* 2011;241(1):77-88.
12. Lee SK, Gasser S. The role of natural killer cells in cancer therapy. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010;2:380-91.
13. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(1):7-19.
14. Janeway CA, Travers P., Walport M, et al. Part I: An Introduction to Immunobiology and Innate Immunity. Chapter 1: Basic Concepts in Immunology *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
15. Strome SE, Sausville EA, Mann D. A mechanistic perspective of monoclonal antibodies in cancer therapy beyond target-related effects. *Oncologist.* 2007;12(9):1084-95.
16. Iannello A, Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24(4):487-99.
17. Seidel UJ, Schlegel P, Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies. *Front Immunol.* 2013;4:76.
18. Dahan R, Sega E, Engelhardt J, Selby M, Korman AJ, Ravetch JV. FcγR3 Modulate the Anti-tumor Activity of Antibodies Targeting the PD-1/PD-L1 Axis. *Cancer Cell.* 2015;28(3):285-95.

19. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
20. Markov OV, Mironova NL, Vlasov VV, Zenkova MA. Molecular and Cellular Mechanisms of Antitumor Immune Response Activation by Dendritic Cells. *Acta Naturae*. 2016;8(3):17-30.
21. Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(4):235-47.
22. Suzuki S, Ishida T, Yoshikawa K, Ueda R. Current status of immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(3):191-203.
23. Santarpia M, Karachaliou N. Tumor immune microenvironment characterization and response to anti-PD-1 therapy. *Cancer Biol Med*. 2015;12(2):74-8.
24. Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2012;1(8):1223-5.
25. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*. 2012;18(24):6580-7.
26. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1374-85.
27. He J, Hu Y, Hu M, Li B. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci Rep*. 2015;5:13110.
28. Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, Kagohara LT, Lubner BS, Wang H, et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. *Cancer Immunol Res*. 2013;1(1):54-63.
29. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 2010;116(7):1757-66.
30. Wang A, Wang HY, Liu Y, Zhao MC, Zhang HJ, Lu ZY, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(4):450-6.
31. Thompson RH, Dong H, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(6):1757-61.
32. Fujii R, Friedman ER, Richards J, Tsang KY, Heery CR, Schlom J, et al. Enhanced killing of chordoma cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity employing the novel anti-PD-L1 antibody avelumab. *Oncotarget*. 2016;7(23):33498-511.
33. 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.
34. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321-30.
35. Vandeveer AJ, Fallon JK, Tighe R, Sabzevari H, Schlom J, Greiner JW. Systemic Immunotherapy of Non-Muscle Invasive Mouse Bladder Cancer with Avelumab, an Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(5):452-62.

36. Hamilton G, Rath B. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(4):515-23.