

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (YERVOY[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.11.2013

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	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

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: Übersicht der Arzneimittel im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms: Leitlinien-Empfehlungen und Zulassungsstatus in Deutschland	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Die Immuntherapie hat Eingang in die “Hallmarks of Cancer“ gefunden 7

Abbildung 2-2: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab..... 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APC	Antigenpräsentierende Zelle
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
B7	Oberflächenprotein B7
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (Genname)
BSC	<i>Best Supportive Care</i> , i.S.v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten
CD	Oberflächenmerkmale von Zellen (<i>Cluster of Differentiation</i>): membrangebundene Glykoproteine mit verschiedenen Funktionen
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CTLA-4	zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
et al.	und andere (<i>et alii/ et aliae/ et alia</i>)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
i. d. R.	in der Regel
IL-2	Interleukin 2
inkl.	inklusive
i.S.v.	im Sinne von
MHC	Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
s.	siehe
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ipilimumab
Markenname:	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	1 ml des Konzentrats enthält 5 mg Ipilimumab.	1 Durchstechflasche zu 10 ml
8869140	EU/1/11/698/002	1 ml des Konzentrats enthält 5 mg Ipilimumab.	1 Durchstechflasche zu 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.

Das Immunonkologikum Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der die spezifische, zelluläre Immunabwehr des Körpers und damit den physiologischen Eliminierungsprozess von Krebszellen verstärkt.

Vermittelt wird dies durch die therapeutische Blockade von CTLA-4 (zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen-4) auf aktivierten T-Lymphozyten (1). Hierdurch wird die, eigentlich inhibitorische, Signalvermittlung über CTLA-4 verhindert. Vielmehr kommt es zu einer Aktivierung und Proliferation antigenspezifischer T-Lymphozyten und deren Infiltration in den Tumor, wodurch der Tumorzelltod erreicht werden kann (für Details zum Wirkmechanismus, s. unten).

Die Tumorbekämpfung durch Ipilimumab erfolgt somit indirekt, indem der erworbene zelluläre immunologische Schutzmechanismus bei erfolgter Tumorantigenerkennung verstärkt wird und auf diese Weise die antitumorale Wirksamkeit entfaltet werden kann. Therapeutischer Ansatzpunkt ist die Modulation eines entscheidenden Schlüssel molekuls der antitumoralen T-lymphozytären Immunantwort des Patienten.

Mit der Zulassung von Ipilimumab am 13.07.2011 stand für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbaren oder metastasiertem) Melanom, die zuvor eine Therapie erhalten haben, erstmalig eine immunonkologische Substanz zur Verfügung, die den therapeutischen Ansatz der Immuntherapie bestätigt hat. Noch im selben Jahr hat dieser immunonkologische Therapieansatz Eingang in die sogenannten „Hallmarks of Cancer“ gefunden (2). Diese beschreiben bekannte „Überlebensstrategien“ von Tumoren und die entsprechenden therapeutischen Ansätze, diese zu durchbrechen (siehe Abbildung 2-1).

Abbildung 2-1: Die Immuntherapie hat Eingang in die “Hallmarks of Cancer“ gefunden



nach: Hanahan D et al. 2011; Cell 144(5):646-74.

Spezifische Ansprechmuster von Immuntherapien in der Onkologie

Nicht nur der Wirkmechanismus, auch Muster und Kinetik des klinischen Ansprechens einer immunonkologischen Substanz wie Ipilimumab unterscheidet sich stark von dem, was bisher in der Onkologie unter Behandlungen mit Chemo- oder zielgerichteten Therapien zu beobachten war und eine adäquate Beurteilung von Therapieansprechen in der Onkologie erfordert die Berücksichtigung des zugrundeliegenden Wirkmechanismus.

Ein klinisches Ansprechen, beispielsweise durch Ipilimumab, kann auch nach einem scheinbaren Progress der Erkrankung, z. B. Wachstum der Tumorerkrankungen oder sogar dem Auftreten neuer Läsionen erfolgen ((3); (4)). Die scheinbare Zunahme der Tumormasse unter der Behandlung mit Ipilimumab wird darauf zurückgeführt, dass die gegen den Tumor gerichteten, aktivierten Lymphozyten den Tumor infiltrieren und dort eine Entzündungsreaktion mit Größenzunahme hervorrufen können, ehe es zu einem klinisch fassbaren Ansprechen mit Tumorreduktion oder Stabilisierung der Erkrankung kommt. Die Auswertung zahlreicher, klinischer Studien mit Ipilimumab haben gezeigt, dass Patienten erst nach der 12. Woche ab Therapiebeginn mit Ipilimumab ein Ansprechen zeigen (5). Folgende Schlüsse wurden auf Grundlage dieser Erkenntnisse gezogen und haben die Entwicklung spezifischer immunvermittelter Ansprechkriterien für diese Substanzklasse maßgeblich geprägt (3):

- Bei Immuntherapien kann es im Vergleich zu klassischen Chemotherapien oder Substanzen, die direkt auf die Tumorzelle wirken, länger dauern, bis sich ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie zeigt.
- Ein Ansprechen auf die Immuntherapie kann auch noch in einem Stadium erfolgen, das laut RECIST-Kriterien bereits als Fortschreiten der Erkrankung klassifiziert werden würde.

Demgegenüber ist das Tumorsprechen auf eine Chemotherapie oder eine zielgerichtete Therapie charakterisiert durch eine frühzeitig messbare Reduzierung von Tumormasse innerhalb weniger Therapiezyklen bzw. Gaben. Diesem Sachverhalt tragen auch die Ansprechkriterien RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), (6) gemäß der Weltgesundheitsorganisation Rechnung. Ein Schlüsselkriterium des RECIST-Systems ist das Fortschreiten der Tumorerkrankung, welches anhand der Größenzunahme des Primärtumors oder der Bildung von Metastasen gemessen wird und als wesentlicher Indikator dafür gilt, dass ein

Tumor auf die Therapie nicht oder nicht mehr anspricht. Üblicherweise wird die Behandlung mit diesen Substanzen daraufhin beendet (3).

Aktivierungsmechanismus von T-Lymphozyten

Die T-Lymphozyten spielen eine Hauptrolle bei der zellulären Immunantwort und haben dabei u.a. die Aufgabe, fremde oder entartete Zellen zu eliminieren. Sie erkennen diese Zielzellen anhand spezifischer, körperfremder Oberflächenmoleküle (Fremdantigene; z.B. Tumorantigene), die ihnen von antigenpräsentierenden Zellen (APC) über den sogenannten Hauptgewebsverträglichkeitskomplex (*Major Histocompatibility Complex*, MHC) präsentiert werden.

Auf Basis dieses Wechselspiels zwischen APC und T-Lymphozyt führt eine Fremd-/Tumorantigenerkennung zur Proliferation (Vermehrung) einer auf dieses Antigen spezialisierten Lymphozytenpopulation. Einmal durch diesen Vorgang aktiviert, zirkulieren die Lymphozyten in großen Mengen im Blut, erkennen „ihre“ Zielzellen am spezifischen Antigen (7) und sind so in der Lage, den Tumor zu infiltrieren und Tumorzellen zu zerstören.

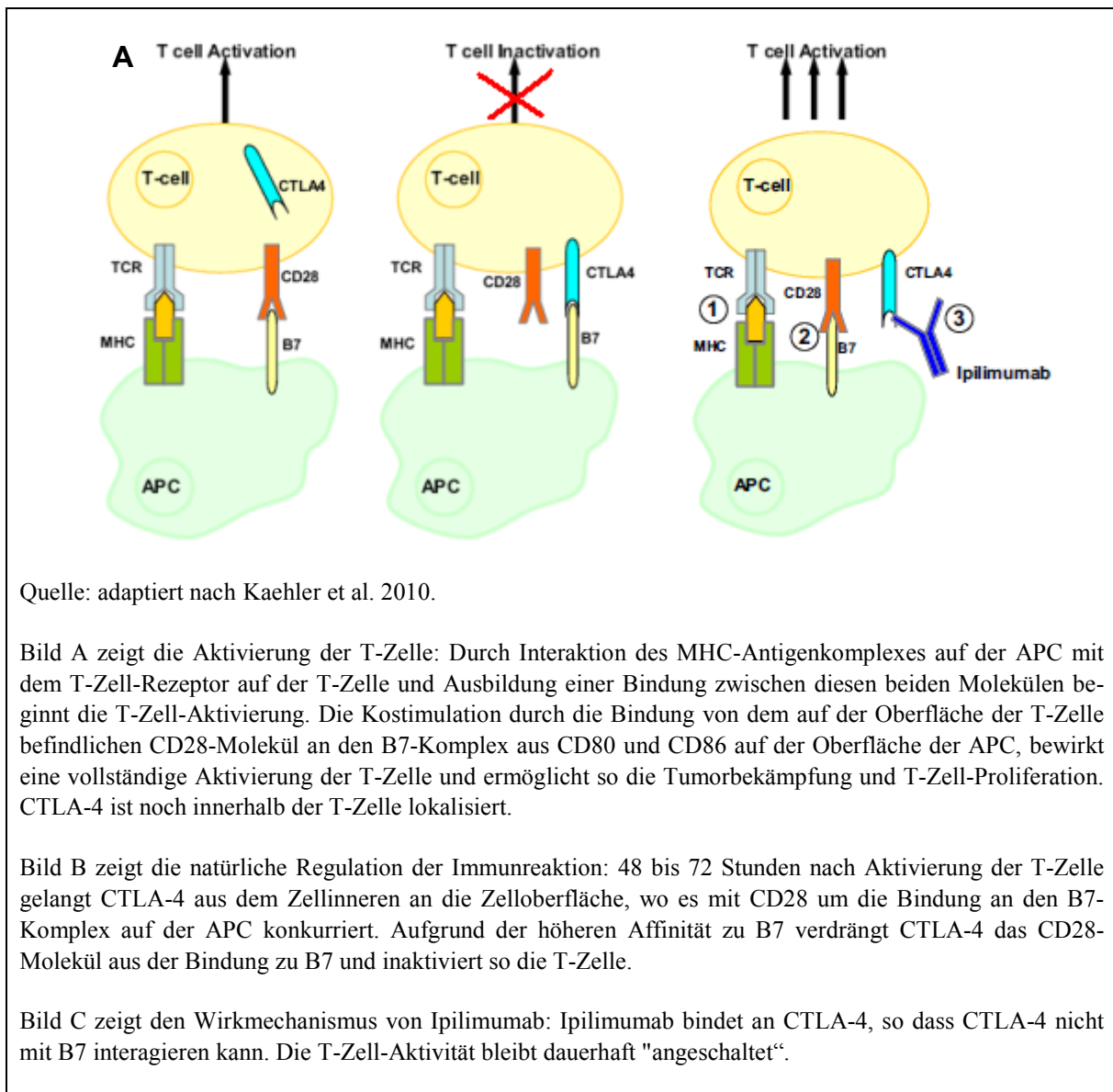
Zur Aktivierung der T-Lymphozyten ist neben der Bindung des Tumorantigens, das von APC über die MHC-Moleküle präsentiert wird, und dem T-Zell Rezeptor ein weiteres costimulatorisches Signal erforderlich: Dies wird durch die Bindung eines auf der Oberfläche der T-Lymphozyten befindlichen Co-Rezeptors (CD28) an den B7-Komplex (CD80/86) der APC vermittelt. Nun vollständig aktiviert, kommt es zur Proliferation und Migration des Antigen-spezifischen T-Zell-Klons in die Peripherie.

Zum Schutz vor einer überschießenden Immunreaktion wird innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach vollständiger Aktivierung der T-Zelle das Molekül CTLA-4 aus dem Inneren an die Oberfläche transportiert (sogenannte Expression) und nach außen präsentiert. CTLA-4 kann, ebenso wie CD28, das B7-Molekül der APC als Liganden binden; dies allerdings mit ca. 20-fach höherer Affinität zum B7-Komplex als CD28. Auf diese Weise ist CTLA-4 als inhibitorisches Regulationsmolekül in der Lage, CD28 aus seiner Bindung mit dem B7-Komplex zu verdrängen, selbst zu binden ((8); (9); (10)) und durch die Blockade dieses obligaten Co-Stimulus eine vollständigen T-Zell-Aktivierung zu verhindern.

Blockade von CTLA-4 durch Ipilimumab führt indirekt zur T-Zell-Aktivierung

Ipilimumab ist ein blockierender, spezifischer Antikörper gegen CTLA-4 und ermöglicht die länger anhaltende Bindung des obligaten Co-Stimulus einer T-Zell-Aktivierung CD28 an den B7-Komplex der APC. Dies gilt auch bei Expression von CTLA-4, wodurch die Stimulation und Proliferation aktivierter antigenspezifischer T-Lymphozyten aufrecht ((9); (11)) erhalten wird.

Abbildung 2-2: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab



Quelle: adaptiert nach Kaehler et al. 2010.

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".

Der Wirkmechanismus von Ipilimumab bedingt das spezifische, immunvermittelte Nebenwirkungsprofil

Das Nebenwirkungsprofil von Immuntherapien ist aufgrund des Wirkmechanismus ätiologisch ebenfalls anders als unter einer konventionellen Chemotherapie. Immunvermittelte Nebenwirkungen unter Ipilimumab sind daher, sowohl pathogenetisch als auch therapeutisch, am ehesten mit autoimmunologischen Prozessen vergleichbar (12).

Immunologische und immunhistochemische Analysen aus Gewebeproben von Patienten mit kutanen und gastrointestinalen Nebenwirkungen haben ergeben, dass die betroffenen Gewebe von verschiedenen T-Zell-Populationen (CD4+ und CD8+) stark infiltriert waren. Zudem waren hohe Plasmaspiegel pro-inflammatorischer Zytokine im Serum dieser Patienten nachweisbar. Die Tatsache, dass die meisten dieser Nebenwirkungen mit Corticosteroiden oder ggf. weiteren Immunsuppressiva effektiv behandelt werden können, zeigt zudem deutlich, dass diese Nebenwirkungen immunvermittelt sind und auf die verstärkte T-Zell-Aktivierung unter Ipilimumab zurückzuführen sind.

Die typischen immunvermittelten Nebenwirkungen der Ipilimumab-Therapie treten meist in den ersten 12 Wochen der Therapie auf ((11); (12)). Es wird vermutet, dass sie durch unspezifische oder kreuzreaktive Gewebeschädigung durch aktivierte T-Lymphozyten ausgelöst werden (12). Die häufigsten Einzelnebenwirkungen, von denen mehr als zehn Prozent der Patienten betroffen sind, sind Diarrhö (Durchfall), Hautausschlag, Pruritus (Juckreiz), Fatigue (Erschöpfung), Nausea (Übelkeit), Erbrechen, verminderter Appetit und abdominelle Schmerzen (Bauchschmerzen). Die meisten dieser Nebenwirkungen klingen nach adäquater Behandlung gemäß Therapiealgorithmen oder nach dem Absetzen von Ipilimumab wieder ab (13). Die spezifischen Richtlinien für die Behandlung der immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation aufgeführt (13), weitere Maßnahmen zur sicheren Anwendung von Ipilimumab werden in Modul 3.4.4 beschrieben.

Wirkmechanismus Ipilimumab und Arzneimittelinteraktion

Ipilimumab wird nicht mithilfe von Cytochrom-P450-Enzymen oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut und hat daher vermutlich keine inhibitorische oder induktorische Wirkung auf die Cytochrom-P450-Enzyme oder andere Enzyme des Arzneimittelmetabolismus (13). Daher sind für Ipilimumab keine pharmakokinetischen Arzneimittel-Interaktionen zu erwarten.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Zur abgrenzenden Beschreibung der Wirkmechanismen werden in einem ersten Schritt die in der deutschen Leitlinie empfohlenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet in der Indikation des fortgeschrittenen malignen Melanoms aufgelistet und hinsichtlich ihres Empfehlungsgrad und Zulassungsstatus überprüft (Tabelle 2-3). Die Leitlinie – analog zu allen in Deutschland zugelassenen Substanzen (Dacarabazin, Dabrafenib, Ipilimumab, Lomustin, Vemurafenib) – ordnet dabei einzelne Therapien nicht explizit bestimmten Therapielinien zu, sondern bietet vielmehr einen grundsätzlichen Therapiealgorithmus an (s. Modul 3.2.2.).

Tabelle 2-3: Übersicht der Arzneimittel im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms: Leitlinien-Empfehlungen und Zulassungsstatus in Deutschland

Therapie	Empfehlung	Empfehlungsgrad¹/ Evidenzlevel²	Zugelassen in Deutsch- land
Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAf Inhibitor)	Bei BRAf Inhibitor-sensitiver BRAf Mutation soll eine Therapie mit einem BRAf Inhibitor durchgeführt werden.	A / 1b	Dabrafenib (14) Vemurafenib (15)
Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT Inhibitor)	Bei c-KIT Inhibitor sensitiver c-KIT Mutation soll die Option einer Therapie mit einem c-KIT Kinase-Inhibitor geprüft werden.	GCP / keine Angabe	keine
Immuntherapie	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden.	A / 1b	Ipilimumab (1)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Therapie	Empfehlung	Empfehlungsgrad ¹ / Evidenzlevel ²	Zugelassen in Deutsch- land
Monochemotherapie	a: Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist eine etablierte Systemtherapie und kann Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.	0 / 1b	Dacarbazin (16)
	b: Die Wirksamkeit von Temozolamid und Fotemustin ist der von Dacarbazin äquivalent.	Keine Angabe /1b	
Polychemotherapie Übersicht der empfohlenen Schemata: - Treosulfan/Gemcitabin - Carboplatin/Paclitaxel - Dacarbazin/Vindesin/Cisplatin - Bleomycin/ Vincristin/ Lomustin/ Dacarbazin - Carmutin/Hydroxyurea/ Dacarbazin	a: Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.	Keine Angabe/1a	Dacarbazin (16) Lomustin, allerdings nur in der Monotherapie (17)
	b: Patienten mit Tumorprogress unter systemischer Vortherapie oder initial rascher Tumorprogression kann eine Polychemotherapie angeboten werden.	GCP / keine Angabe	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Therapie	Empfehlung	Empfehlungsgrad ¹ / Evidenzlevel ²	Zugelassen in Deutsch- land
6) Biochemotherapie	Die aus Polychemotherapie in Kombination mit Interferon alpha und Interleukin-2 bestehende Biochemotherapie sollte heute nicht mehr eingesetzt werden, da einer hohen Toxizität unsichere Vorteile hinsichtlich des Überlebens gegenüberstehen.	A / 1a	Dacarbazin (16)
<p>1: Empfehlungsgrad <i>A = Starke Empfehlung (Syntax: soll)</i> <i>B = Empfehlung (Syntax: sollte)</i> <i>C = Empfehlung offen (Syntax: kann)</i></p> <p>2: Evidenzlevel werden angegeben nach Oxford <i>1a = Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))</i> <i>1b = Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)</i> <i>1c = Alle oder keiner</i> <i>2a = SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien</i> <i>2b = Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. < 80 % Nachbeobachtungs-rate)</i> <i>2c = Ergebnisforschung; Ökologische Studien</i> <i>3a = SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien</i> <i>3b = Einzelne Fall-Kontroll-Studie</i> <i>4 = Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)</i> <i>5 = Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“</i></p> <p>Referenzen: (18)</p>			

Bis auf Ipilimumab, die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie die Zytostatika Dacarbazin und Lomustin sind die aufgeführten Substanzen im Anwendungsgebiet in Deutschland nicht zugelassen.

Anmerkungen: **Lomustin** ist in Deutschland zwar zugelassen (17), allerdings nur in Kombination mit nicht-zugelassenen Substanzen. **Interleukin-2** (IL-2) ist nicht zugelassen, aber verordnungsfähig zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung bei therapie-naiven Patienten gemäß G-BA-Beschluss vom 17.12.2009 (19).

Aus Gründen der Vollständigkeit erfolgt neben der Darstellung von Vemurafenib, Dabrafenib, Dacarbazin auch eine kurze Einordnung des Wirkmechanismus von Lomustin, Interleukin-2 sowie den beiden empfohlenen Monochemotherapien.

In der Leitlinie wird im Indikationsgebiet der Einschluss in klinische Studien mit experimentellen Substanzen empfohlen. Auf eine Beschreibung experimenteller Substanzen wird aufgrund der fehlenden Zulassung für diese Substanzen verzichtet.

Wirkmechanismen zugelassener Substanzen

Vemurafenib (15): Vemurafenib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase. Mutationen des BRAF-Gens, die das Valin an der Aminosäureposition 600 ersetzen, führen zu einer konstitutiven Aktivierung des BRAF-Proteins, was die Zellproliferation in Abwesenheit der für die Proliferation normalerweise notwendigen Wachstumsfaktoren auslösen kann. Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Vemurafenib ein potenter Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Kodon 600 ist.

Dabrafenib (14): Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungswegs. BRAF-Mutationen wurden sehr häufig bei spezifischen Tumoren identifiziert, einschließlich bei ungefähr 50 % der Melanome. V600E ist die am häufigsten beobachtete BRAF-Mutation, die für ungefähr 90 % aller BRAF-Mutationen, die bei Melanomen gesehen wurden, steht. Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist.

Dacarbazin (16): Dacarbazin ist ein Zytostatikum und seit 1980 in Deutschland zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen und wird i.d.R. bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom eingesetzt. Die antineoplastische Wirkung beruht auf der Hemmung des Zellwachstums, die vom Zellzyklus unabhängig ist und durch eine Hemmung der DNA-Synthese zustande kommt. Eine alkylierende Wirkung wurde ebenfalls nachgewiesen. Darüber hinaus könnten noch weitere zytostatische Mechanismen durch Dacarbazin beeinflusst werden. Man geht davon aus, dass Dacarbazin selbst keine anti-neoplastische Wirkung besitzt. Es wird jedoch rasch durch mikrosomale N-Demethylierung in 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und ein Methyl-Kation umgewandelt, das für die alkylierenden Wirkungen verantwortlich ist. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber BSC konnte bislang nicht nachgewiesen werden (18).

Lomustin (17): Lomustin ist ein seit 1980 in Deutschland zugelassenes Zytostatikum für die Kombinationstherapie u.a. zum Einsatz bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome). Lomustin ist ein Nitrosoharnstoffderivat aus der Reihe der alkylierenden Substanzen.

Die folgenden Substanzen sind im Anwendungsgebiet in Deutschland nicht zugelassen:

Temozolomid (20) ist ein zytotoxisches Triazen, das unter physiologischem pH-Wert in seine Wirkform Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid umgewandelt wird. Dessen Zytotoxizität wird hauptsächlich auf Alkylierung zurückgeführt (20).

Fotemustin (21): Fotemustin ist in Deutschland nicht im Verkehr und muss im Einzelfall importiert werden. Fotemustin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Nitrosoharnstoffe mit alkylierender und carbamoylierender Wirkung, das experimentell ein breites antitumorales Wirkungsspektrum besitzt. Aufgrund seiner hohen Lipophilie überwindet Fotemustin schnell die Blut-Hirn-Schranke und findet daher bei der die Behandlung von Hirnmetastasen Anwendung.

Interleukin-2 (22): Interleukin 2 (IL-2) wirkt immunregulatorisch und ist die erste Immuntherapie, die von der FDA in den USA zugelassen wurde. Es ist nicht abschließend geklärt, über welchen Mechanismus die IL-2-vermittelte Immunstimulation zur antitumoralen Aktivität führt. In einer randomisierten, prospektiven klinischen Studie haben nur acht bis neun Prozent der Patienten angesprochen, wobei die mediane Überlebensdauer dieser Stadium IV-Patienten signifikant höher war.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Mit der Genehmigung der Indikationserweiterung vom 31.10.2013 entfällt im Anwendungsgebiet folgender Zusatz: „die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“ (23). Das CHMP präzisiert hiermit das Anwendungsgebiet: Ipilimumab (YERVOY®) ist seit dem 31.10.2013 für alle Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, unabhängig von Vorliegen bzw. Art einer Vortherapie zugelassen

Das vorliegende Dossier bezieht sich daher auf das Anwendungsgebiet der Patienten, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben. Dieses Anwendungsgebiet wird im Folgenden mit „B“ kodiert und im Wortlaut um [die zuvor noch keine Therapie erhalten haben] ergänzt, um die Abgrenzung zum bereits bewerteten Dossier mit der Kodierung „A“ deutlich zu machen. Eine ausführliche Diskussion der neuen Zielpopulation erfolgt in Modul 3.2.

Zur im vorliegenden Dossier verwendeten Definitionen – und damit zur Präzisierung des alten (Kodierung A) und neuen (Kodierung B) Anwendungsgebietes des fortgeschrittenen Melanoms und der Vorbehandlung, s. Modul 3.2.1.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
YERVOY [®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.	31.10.2013	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation YERVOY[®] mit Stand Oktober 2013 (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 2-5 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 2-5: 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.	13.07.2011 ¹
1: Kodiert als „A“ im Dossier vom 30.01.2012.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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 der nicht mehr gültigen deutschen Fachinformation YERVOY[®] mit Stand Juni 2012 (23).

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Der internationale Zulassungsstatus ist in der nachfolgenden Tabelle 2-6 gelistet. Für jedes Land wird angegeben, ob und ggf. mit welchen Abweichungen die Zulassung dem alten (Kodierung A) oder dem neuen (Kodierung B) deutschen Anwendungsgebiet entspricht.

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Geltungsraum EU	<i>YERVOY is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.</i> YERVOY® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.	31.10.2013	B- Identisches Anwendungsgebiet
Argentinien	<i>YERVOY (ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no extirpable.</i> YERVOY® ist zur Behandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren Melanoms indiziert.	26.10.2011	B- Vergleichbares Anwendungsgebiet <u>ohne</u> die Einschränkungen/Präzisierungen: <ul style="list-style-type: none"> • „fortgeschrittenen“ • „bei Erwachsenen“
Australien	<i>YERVOY, as a monotherapy, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma who have failed or are intolerant to prior therapy.</i> YERVOY® ist als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen indiziert, bei denen bereits eine Vortherapie versagt hat oder unverträglich war.	27.06.2011	A- Entspricht altem Anwendungsgebiet <u>mit/ohne</u> den/die Einschränkungen/Präzisierungen: <ul style="list-style-type: none"> • „Monotherapie“ • „Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie“ • „bei Erwachsenen“

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Brasilien	<p><i>YERVOY (ipilimumabe) é indicado para o tratamento de melanoma metastático ou inoperável em pacientes adultos que receberam terapia anterior¹.</i></p> <p>¹ CID C43 - Melanoma maligno da pele</p> <p>YERVOY[®] ist zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.</p>	11.06.2012	A- Entspricht altem Anwendungsgebiet
Chile	<p><i>YERVOY (ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no extirpable.</i></p> <p>YERVOY[®] ist zur Behandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren Melanoms indiziert.</p>	30.11.2011	<p>A- Entspricht altem Anwendungsgebiet <u>ohne</u> die Einschränkungen/Präzisionierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „fortgeschrittenen“ • „bei Erwachsenen“
Island	<p><u>Derzeit gültig:</u></p> <p><i>YERVOY er ætlað til meðferðar við langt gengnu (óskurðtækt eða með meinvörpum) sortuæxli hjá fullorðnum sem hafa fengið meðferð áður.</i></p> <p>YERVOY[®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.</p> <p><u>Anerkennung der EU Zulassung (erwartet ab Ende Dezember):</u></p> <p><i>YERVOY er ætlað til meðferðar við langt gengnu (óskurðtækt eða með meinvörpum) sortuæxli hjá fullorðnum.</i></p> <p>YERVOY[®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.</p>	21.11.2011	<p>A- Entspricht altem Anwendungsgebiet</p> <p>B- Keine Abweichungen bei der erwarteten Indikation</p>
Israel	<p>מתוות לטיפול במלנומה בלתי ניתוח או גרורתית. (ipilimumab) Yervoy</p> <p>YERVOY[®] (Ipilimumab) ist für die Behandlung von (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen indiziert.</p>	09.07.2013 (Indikationserweiterung)	<p>B- Vergleichbares Anwendungsgebiet <u>ohne</u> die Einschränkungen/Präzisionierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „fortgeschrittenen“ • „bei Erwachsenen“

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Kanada	<p><i>YERVOY (ipilimumab) is indicated for the treatment of unresectable or metastatic melanoma in patients who have failed or do not tolerate other systemic therapy for advanced disease.</i></p> <p>YERVOY[®] (Ipilimumab) ist zur Behandlung von nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanomen bei Patienten, bei denen eine Vortherapie versagt hat oder die eine andere systemische Therapie für die fortgeschrittene Krankheit nicht vertragen, indiziert.</p>	01.02.2012	<p>A- Entspricht altem Anwendungsgebiet <u>mit/ohne</u> den/die Einschränkungen/Präzisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „bei denen eine Vortherapie versagt hat oder die eine andere systemische Therapie für die fortgeschrittene Krankheit nicht vertragen“ • „fortgeschrittenen“
Kolumbien	<p><i>YERVOY (ipilimumab) está indicado para el tratamiento de melanoma no reseccable o metastásico.</i></p> <p>YERVOY[®] (Ipilimumab) ist zur Behandlung von nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanomen indiziert.</p>	30.04.2012	<p>B- Vergleichbares Anwendungsgebiet <u>ohne</u> die Einschränkungen/Präzisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „fortgeschrittenen“ • „bei Erwachsenen“
Liechtenstein	<p>Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben.</p> <p><u>Anerkennung der EU Zulassung(erwartet)</u></p> <p>YERVOY[®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.</p>	27.10.2011	<p>A- entspricht altem Anwendungsgebiet</p> <p>B- Keine Abweichungen bei der erwarteten Indikation</p>
Mexico	<p><i>YERVOY[®] (ipilimumab) está indicado para el tratamiento de melanoma no reseccable o metastásico.</i></p> <p>YERVOY[®] (Ipilimumab) ist zur Behandlung von nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanomen indiziert.</p>	29.02.2012	<p>B- Identisches Anwendungsgebiet <u>ohne</u> die Einschränkungen/Präzisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „fortgeschrittenen“ • „bei Erwachsenen“
Neuseeland	<p><i>YERVOY, as a monotherapy, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma who have failed or are intolerant to prior therapy.</i></p> <p>YERVOY[®] ist als Monotherapie zur Behandlung von nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanomen, für Patienten bei denen eine Vortherapie versagt hat oder nicht verträglich war, indiziert.</p>	22.03.2012	<p>A- Entspricht altem Anwendungsgebiet <u>mit/ohne</u> den/die Einschränkungen/Präzisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Monotherapie“ • „eine Vortherapie nicht erfolgreich war oder nicht toleriert wurde“ • „bei Erwachsenen“

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Norwegen	<i>YERVOY er indisert for behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne.</i> YERVOY [®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.	08.08.2011	B- Identisches Anwendungsgebiet
Peru	<i>YERVOY (ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no extirpable.</i> YERVOY [®] ist zur Behandlung von nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanomen indiziert.	12.07.2013	B- Vergleichbares Anwendungsgebiet <u>ohne</u> die Einschränkungen/Präzisierungen: <ul style="list-style-type: none"> • „fortgeschrittenen“ • „bei Erwachsenen“
Schweiz	Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben.	14.10.2011	A- entspricht altem Anwendungsgebiet
USA inkl. Puerto Rico	<i>YERVOY is a human cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) blocking antibody indicated for the treatment of unresectable or metastatic melanoma.</i> YERVOY [®] ist ein humaner Antikörper, der das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen blockiert, und ist zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms indiziert.	25.03.2011 (USA) 06.04.2011 (Puerto Rico)	B- entspricht dem Anwendungsgebiet <u>ohne</u> die Einschränkungen/Präzisierungen: <ul style="list-style-type: none"> • „fortgeschritten“ • „bei Erwachsenen“
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf B-MS-internen Angaben mit Stand vom 20.11.2013, die durch eine Abfrage in der relevanten, konzerneigenen Zulassungsdatenbank zusammengefasst wurden.

Die Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet im Wortlaut wurden der Zusammenfassung der Produktmerkmale der European Medicines Agency (EMA) (24) für den Geltungsraum der EMA bzw. B-MS intern im Wortlaut der jeweils gültigen Zulassungsinformation zur Verfügung gestellt. Wo erforderlich, wurde der Originaltext übersetzt.

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.

Zu 2.1.1

Die Informationen zum Produkt wurden der deutschen Fachinformation YERVOY® entnommen (13).

Zu 2.1.2

Zur Darstellung des Wirkmechanismus wurden vornehmlich die Fachinformationen von YERVOY® (1) und von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen oder per Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln verwendet.

Empfohlene Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden der aktuellen S3-Leitlinien entnommen (18). Diese wurde durch eine Leitlinienrecherche nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom in nationalen und internationalen Leitlinienportalen recherchiert. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie zum „Malignen Melanom“ (Version Februar 2013) wurde von dem Onkologischen Leitlinienprogramm herausgegeben und stellt eine hochwertige evidenzbasierte Quelle für die Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland dar (siehe hierzu auch Modul 3.2.5). Parallel wurde zu den empfohlenen Arzneimitteln ihr Zulassungsstatus, die Bewertungen der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie sowie die Beschlüsse des G-BA analog zur Ableitung der ZVT (s. Modul 3.1.2) überprüft.

Zu 2.2

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf B-MS-internen Angaben mit Stand November 2013. Die Informationen wurden dem Wortlaut der jeweiligen Fach- bzw. Produktinformation im jeweiligen Land entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2013..
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell 2011 Mar 4;144(5):646-74.
3. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009; 15(23):7412-7420.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Di Giacomo AM, Biagioli M, Maio M. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications. *Semin Oncol* 2010; 37(5):499-507.
5. Boasberg P, Hamid O, O'Day S. Ipilimumab: unleashing the power of the immune system through CTLA-4 blockade. *Semin Oncol* 2010; 37(5):440-449.
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(2):228-47.
7. Schütt C, Bröker B. *Grundwissen Immunologie*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg ed. 2011, p. 2-6, 28-31.
8. Hoos A, Ibrahim R, Korman A, Abdallah K, Berman D, Shahabi V et al. Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 2010; 37(5):533-546.
9. Harris NL, Ronchese F. The role of B7 costimulation in T-cell immunity. *Immunol Cell Biol* 1999 Aug;77(4):304-11.
10. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994 Aug;1(5):405-13.
11. Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol* 2010 Oct;37(5):485-98.
12. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabro L, Carlucci D, Miracco C, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother* 2009 Aug;58(8):1297-306.
13. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2011 Sep.
14. GlaxoSmithKline. Fachinformation: Tafinlar® 50 mg Hartkapseln / Tafinlar® 75 mg Hartkapseln. 2013.
15. Roche. Fachinformation: Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. 2013.
16. medac. Fachinformation: Detimedac®. 2010.
17. medac. Fachinformation: Cecenu®. 2007.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Malignes Melanom - S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Leitlinienprogramm Onkologie; 2013. Report No.: AWMF-Register-Nummer: 032-024OL.
19. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV - Off-Label-Use in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom vom 17. Dezember 2009. Bundesanzeiger 2010;39:996.
20. MSD / SP Europe. Temodal® 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 2011.
21. Servier Austria. Muphoran-Trockensubstanz zur Infusionsbereitung mit Lösungsmittel. 1-3. 2011.
22. Novartis Pharma. Fachinformation: PROLEUKIN® S. Rote Liste Service GmbH; 2012.
23. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation: YERVOY® 5mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2012.
24. Bristol-Myers Squibb. Annex I Summary of Product Characteristics - YERVOY. European Medicines Agency; 2011.