

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.07.2015

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	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	14
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe	15
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Ergebnisse zum Langzeitverlauf unter Ipilimumab für 1.861 Melanom-Patienten	7
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Therapieziels der Immunonkologie	8
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APC	Antigen-presenting cell
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
atd	arznei-telegramm
B-MS	Bristol-Myers Squibb
CarboTax	Carboplatin+Paclitaxel
CTL	Cytotoxic T-Lymphocyte
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DTIC	Dacarbazin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IL-2	Interleukin-2
irRC	Immune related response criteria
MHC	Major histocompatibility complex
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (engl.: Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
UICC	Union internationale contre le cancer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11024601	EU/1/15/1014/001 – 002	10mg/ml	4ml
11024618	EU/1/15/1014/001 – 002	10mg/ml	10ml

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.

Trotz erheblicher Fortschritte in der Krebstherapie ist die Prognose fortgeschrittener (i.S.v. nicht resezierbarer oder metastasierter) Tumorerkrankungen in der Regel infaust. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate beim fortgeschrittenen malignen Melanom unter 9 % (1). Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im UICC-Stadium IV beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate sogar lediglich 2,9 % (2).

Die klassischen Therapieoptionen in fortgeschrittenen Stadien sind Chirurgie, Bestrahlung, Chemo- und zielgerichtete Therapien (3). Immunonkologische Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren stellen einen gänzlich neuen Therapieansatz dar, für den bereits vielversprechende Ergebnisse aus Phase 2- und 3-Studien – besonders bei immunresponsiven Tumoren wie dem malignen Melanom oder NSCLC – vorliegen.

Physiologischerweise erkennt das Immunsystem Krankheitserreger und Tumorzellen als fremd und eliminiert diese. Krankheitserreger und Tumorzellen können allerdings auf verschiedenen Wegen einer Kontrolle des Immunsystems entgehen. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints. Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien machen immunonkologische Wirkstoffe sich die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, indem sie die Immun-Checkpoints beeinflussen, die es Tumorzellen ermöglichen, ihrer Erkennung und Zerstörung zu entkommen.

Immunonkologische Wirkstoffe wie das bereits seit vier Jahren zugelassene Ipilimumab (CTLA-4 Checkpoint-Inhibitor) oder das nun zugelassene Nivolumab (PD-1 Checkpoint-Inhibitor) greifen über ihre kompetitive Blockade an den Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4-Rezeptor (CTLA-4) und Programmed Death-Rezeptor (PD-1) Signalwegen an. Sie können so die „Immunbremse“ lösen und auf diesem Weg das Immunsystem im Kampf gegen den Tumor aktivieren (4, 5). Darum werden Substanzen wie Nivolumab und Ipilimumab als Checkpoint-Inhibitoren bezeichnet.

Dieser immunonkologische Ansatz auf Basis von Checkpoint-Inhibitoren ist dabei von anderen Immuntherapien zu unterscheiden. Immunonkologische Wirkstoffe modulieren aktiv und antigenunabhängig die Immunantwort (6, 7). Demgegenüber stehen andere

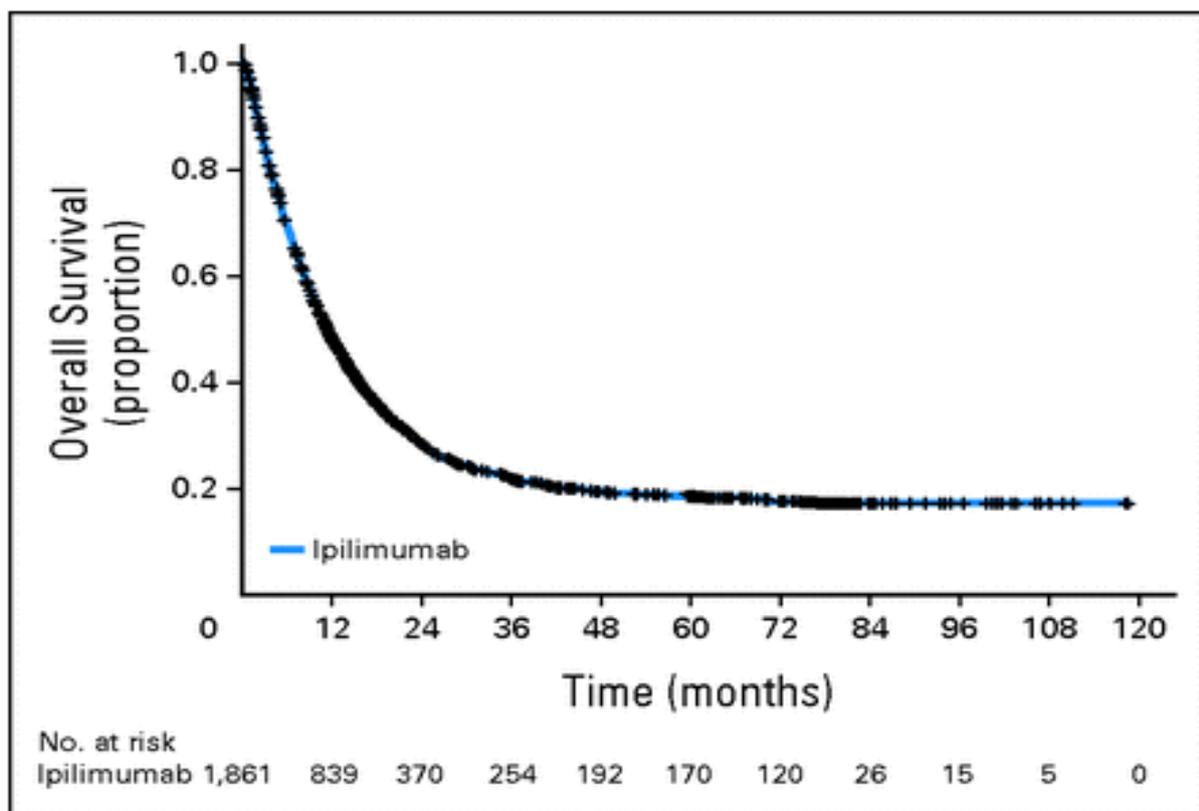
Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

immuntherapeutische Ansätze mit (a) Vakzinen, die aktiv und antigenabhängig das Immunsystem beeinflussen, (b) Zytokinen, die eine Immunantwort verstärken können sowie (c) passive immuntherapeutische Ansätze mit monoklonalen Antikörpern und (d) durch adoptiven Zelltransfer.

Ipilimumab, der erste zugelassene Checkpoint-Inhibitor, konnte erstmalig bei Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben gegenüber dem damaligen Therapiestandard Dacarbazin (DTIC) zeigen (8, 9).

Beim malignen Melanom zeichnet sich in der Langzeitbeobachtung der Studienergebnisse mit Ipilimumab das sogenannte „Tail-of-Curve“-Phänomen ab, das durch eine Plateaubildung charakterisiert ist und auf ein Langzeitüberleben für einen gewissen Anteil der Patienten hindeutet (10): 22 % der Patienten leben drei Jahre nach Beginn der immunonkologischen Therapie mit Ipilimumab.

Abbildung 2-1: Ergebnisse zum Langzeitverlauf unter Ipilimumab für 1.861 Melanom-Patienten

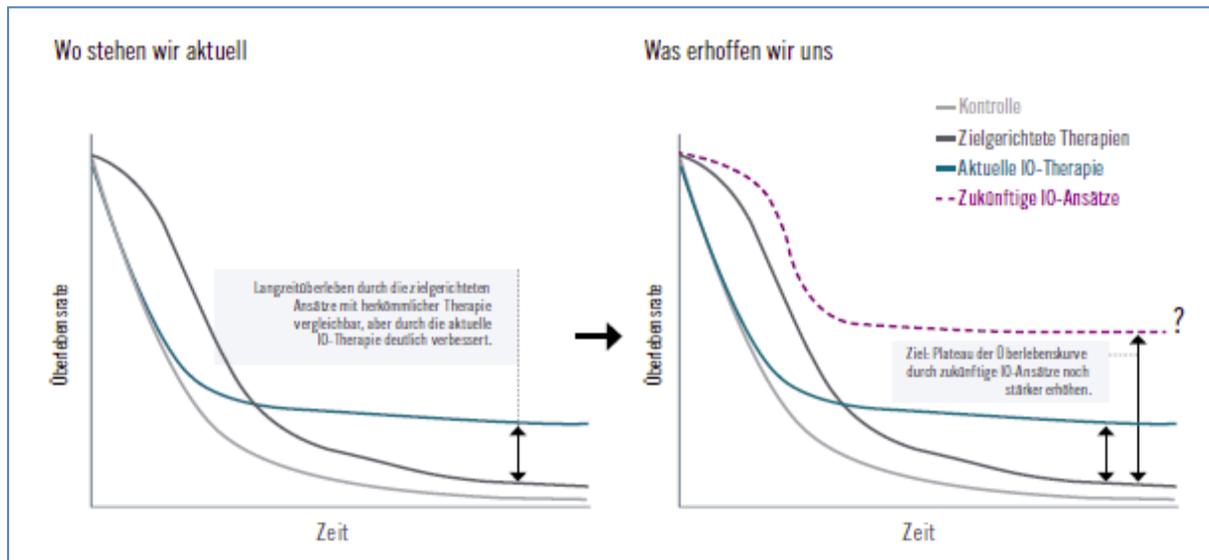


Quelle: Schadendorf et al. 2015 (10)

Das Therapieziel der neuen immunonkologischen Behandlungsmethoden ist, indikationsübergreifend genau diese Plateaubildung zu verbessern, die für die Chance auf Langzeitüberleben steht. Abbildung 2-2 zeigt die hypothetische Darstellung dieses Ansatzes.

Es ist zu beachten, dass die Darstellung keine klinischen Studienergebnisse simuliert, sondern rein schematisch ist.

Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Therapieziels der Immunonkologie



Quelle: Modifiziert nach: Ribas et al. 2012 (11) und Drake 2012 (12)

Aufgrund der bereits erzielten Erfolge und weiterer Fortschritte in der Immunonkologie wird deren Rolle als neue Säule in der Krebstherapie in verschiedenen Tumorerkrankungen bereits deutlich und findet Anerkennung in der Fachwelt. So hat das Wissenschaftsmagazin „Science“ die Immuntherapie in der Onkologie am Beispiel der Erfolge der Checkpoint-Inhibitoren sowie des sogenannten T-Zell-Engineerings zum wissenschaftlichen Durchbruch des Jahres 2013 erklärt (13).

Bedeutung des Immunsystems für die Tumorabwehr

Das Immunsystem ist eines der komplexesten Systeme des menschlichen Körpers und in erster Linie dafür zuständig, Bakterien, Parasiten, Viren und andere Krankheitserreger, die in den Körper eindringen, zu erkennen und zu eliminieren. Dieselbe Aufgabe übernimmt es auch bei entarteten Zellen. Das Immunsystem umfasst ein interagierendes Netzwerk von unterschiedlichen Zellen, Geweben und Organen, die koordiniert zusammenarbeiten (14).

Tumorzellen können eine Immunreaktion auslösen, weil sie oft Oberflächenmoleküle (Antigene) tragen, die sich nicht auf den unveränderten körpereigenen Zellen finden. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als körperfremd und greift sie an (15). Eine zentrale Rolle in der Erkennung und Beseitigung entarteter Zellen spielen T-Lymphozyten, auch T-Zellen genannt und B-Lymphozyten, auch B-Zellen genannt:

- B-Zellen sind für die Produktion der Antikörper zuständig.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- T-Killerzellen (CD8-positiv), auch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) genannt, erkennen und zerstören Tumorzellen oder infizierte Zellen (16).
- T-Helferzellen (CD4-positiv) haben wichtige Hilfsfunktionen bei der Regulierung von Immunprozessen und unterstützen B-Zellen bei der Antikörper-Produktion (17).
- T-Gedächtniszellen, auch Memory-T-Zellen genannt, bilden ein „immunologisches Gedächtnis“, sodass bei erneutem Auftreten des gleichen „Störfaktors“ (z. B. einer Infektion) die passenden Immunvorgänge schneller in Gang gesetzt werden.
- Regulatorische T-Zellen (CD4-positiv), auch T-Suppressorzellen genannt, regulieren die Aktivität des Immunsystems, damit es nicht zu einer überschießenden Reaktion kommt, in der das Immunsystem körpereigene Zellen angreift.

T-Zellen spielen also eine Hauptrolle bei der zellulären Immunantwort. Sie erkennen Tumorzellen anhand spezifischer, körperfremder Oberflächenmoleküle, sogenannter Tumorantigene. Eine Tumorantigenerkennung führt zu einer Aktivierung und Vermehrung (Proliferation) einer auf dieses Antigen spezialisierten T-Zell-Population. Diese T-Zellen zirkulieren dann im Blut, erkennen die Tumorzellen am spezifischen Antigen, können in den Tumor infiltrieren und sind so in der Lage, Tumorzellen zu zerstören (18).

Dabei unterliegen die aktivierten T-Zellen einer strengen körpereigenen Regulation, da eine unkontrollierte Aktivität und Vermehrung dazu führen könnte, dass sich das Immunsystem gegen den eigenen Körper richtet (19). Die Regulation aktivierter T-Zellen erfolgt maßgeblich durch Checkpoint-Moleküle (20).

Trotz dieser effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen (6, 7): Teilweise präsentieren die Krebszellen keine Antigene, oder aktivieren Checkpoint-Moleküle wie CTLA-4 oder PD-1 an den T-Zellen, sodass sie nicht von T-Killerzellen erkannt werden können, oder setzen chemische Stoffe frei, die eine Immunreaktion unterdrücken oder Tumor-Antigene als „normal“ erscheinen lassen (21). In der Folge erhalten die T-Zellen vom Tumor das Signal zur eigenen Inaktivierung statt zur Zerstörung der Krebszellen. Infolgedessen können die T-Zellen keine effektive Anti-Tumoraktivität mehr entwickeln und die Tumorzellen entkommen ihrer Erkennung und Elimination.

Die Immunonkologie setzt zur Überwindung dieser Escape-Mechanismen unter anderem auf eine Stärkung der T-Zell-basierten Immunantwort. Das Resultat: Tumore können der Immunantwort nicht mehr ausweichen, die Antitumoraktivität des Immunsystems wird wieder hergestellt.

Insbesondere bei genetisch instabilen Tumoren, wie dem fortgeschrittenen malignen Melanom oder dem NSCLC, ist dieser Ansatz vielversprechend, denn die Heterogenität innerhalb eines Tumors kann einerseits das Ansprechen auf zielgerichtete Therapien

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

erschweren als auch Resistenzentwicklungen begünstigen, die eine Progression des Tumors erlauben und sowohl bei Chemotherapien als auch bei zielgerichteten Therapien beobachtet werden. Bei diesen genetisch sehr heterogenen Tumoren könnte daher gerade die verstärkte Tumorantigenität durch neu gebildete Proteine die Erkennung durch das Immunsystem bzw. die immunonkologische Therapie erleichtern (22, 23).

Wirkmechanismus von Nivolumab

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den "Programmed Death"-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist (24).

Der PD-1-Rezeptor zählt wie CTLA-4 mit seinen Liganden zu den Checkpoint-Inhibitoren des Immunsystems, die eine Schädigung des Organismus durch überschießende Immunreaktionen verhindern (5, 25). CTLA-4 wird in einer frühen Phase der zellulären Immunantwort – dem „Priming“ wirksam. PD-1 hingegen entfaltet seine Wirkung in einer späteren Phase der Immunantwort direkt am Tumor (5).

Nivolumab wirkt dabei der regulierenden Hemmung durch PD-L1 über den PD-1-Rezeptor entgegen und unterstützt so die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen (26). Dieser Wirkmechanismus ist in Abbildung 2-3 illustriert.

Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

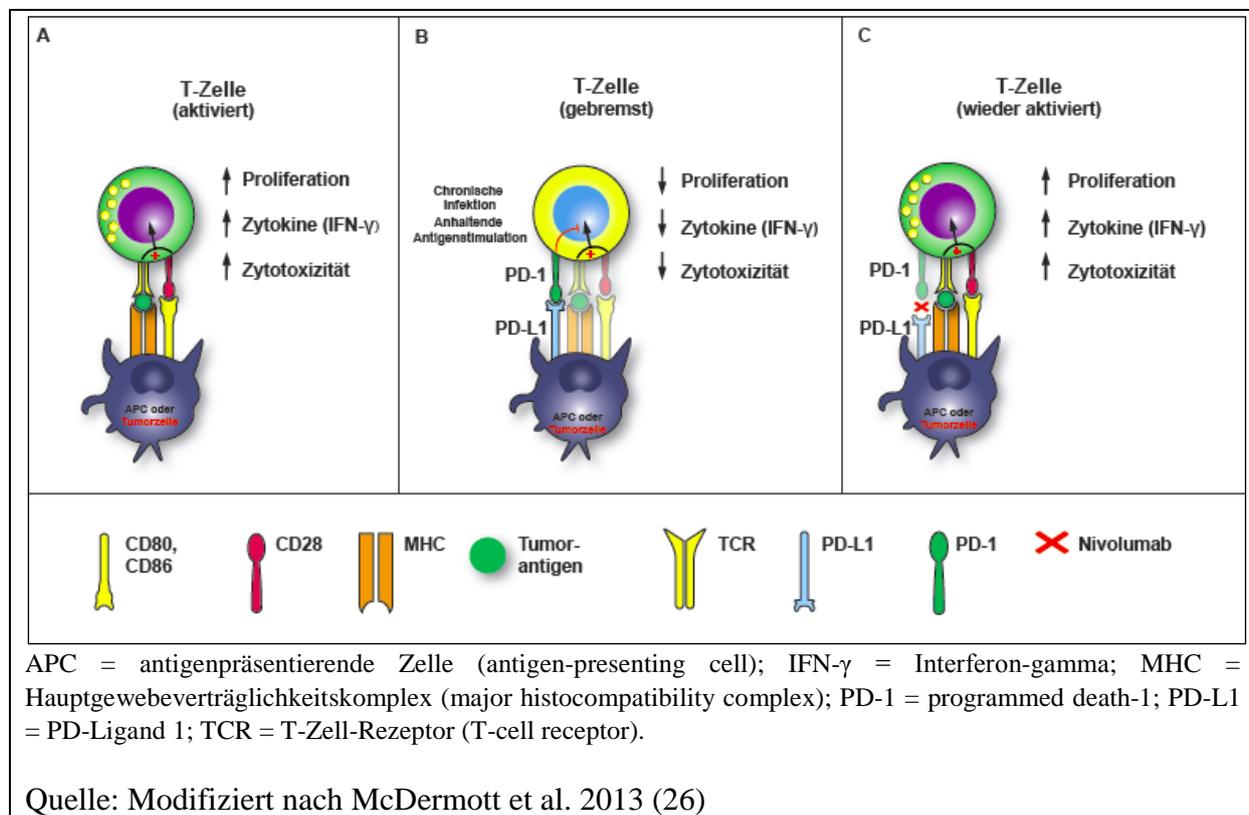


Bild A zeigt die Aktivierung der T-Zelle: Durch spezifische Bindung des auf der APC befindlichen MHC-Antigenkomplexes – beladen mit dem Tumorantigen – an den T-Zell-Rezeptor und der Kostimulation durch die Bindung von CD80/86 (auf der APC) an CD28 (auf der T-Zelle) wird die T-Zelle aktiviert. Die vollständige Aktivierung der T-Zelle und die anschließende T-Zell-Proliferation sind die Voraussetzung für die T-Zell-basierte Tumorbekämpfung.

Nach erfolgter T-Zellaktivierung wird unter bestimmten Bedingungen die Expression von PD-1-Rezeptoren als ein Schutzmechanismus vor einer überschießenden Immunreaktion induziert. Bild B zeigt die Regulation bei chronischer Infektion oder dauerhafter Stimulation: PD-L1 vermittelt über PD-1 auf der T-Zelle, dass die T-Zelle deaktiviert wird, um den Schaden für gesundes Gewebe zu minimieren.

Tumorzellen können vermehrt PD-L1 exprimieren und sind dadurch in der Lage, diesen Schutzmechanismus für ihr Überleben und ihre Vermehrung zu nutzen. Der Tumor kann auf diese Weise der Aufsicht des Immunsystems entkommen („Tumor Escape“).

Bild C zeigt den Wirkmechanismus von Nivolumab durch PD-1-Blockade: Durch Blockade des PD-1-/PD-L1-Signalwegs bleibt die Aktivität der T-Zelle auf hohem Niveau erhalten, d. h. eine immunvermittelte Zerstörung von Krebszellen sowie weitere T-Zell-vermittelte Immunreaktionen können ablaufen.

Besonderheiten von Checkpoint-Inhibitoren: Effektivität und Verträglichkeit

Die Effektivität systemischer Tumorthérapien wird vor allem an Ansprechrate, medianem Überleben und Gesamtüberleben gemessen. Zur Beurteilung des Ansprechens werden die sogenannten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien herangezogen (27). Aufgrund des Wirkmechanismus können sich jedoch Muster und Kinetik des klinischen Ansprechens einer immunonkologischen Substanz wie Ipilimumab oder Nivolumab grundlegend von den Behandlungsansätzen mit Chemotherapien oder zielgerichteten Therapien unterscheiden.

Das erfolgreiche Ansprechen auf eine Chemotherapie oder eine zielgerichtete Therapie wird charakterisiert durch die messbare Reduzierung von Tumormasse innerhalb weniger Therapiezyklen bzw. nach wenigen Verabreichungen des Medikaments. Diesem Sachverhalt tragen die etablierten Ansprechkriterien RECIST Rechnung. Das Nichtansprechen, also das Fortschreiten der Tumorerkrankung, wird im RECIST-System anhand der Größenzunahme des Primärtumors oder der Bildung von Metastasen gemessen. Ist dies der Fall, wird üblicherweise die mit RECIST monitorierte Behandlung beendet (28).

Bei der Immunonkologie zeigt sich oft ein Ansprechen, das den konventionellen Kriterien nach RECIST entspricht. In einigen Fällen werden jedoch besondere Ansprechmuster beobachtet: Dem klinischen Ansprechen auf einen Checkpoint-Inhibitor kann zunächst ein

scheinbares oder tatsächliches Fortschreiten der Erkrankung wie z. B. das Wachstum von Tumorläsionen oder sogar Auftreten neuer Läsionen vorausgehen (28). Als Erklärung für diese besonderen Ansprechmuster wird neben der größeren Latenz des Ansprechens auch der folgende Mechanismus herangezogen: Die scheinbare Zunahme der Tumormasse unter einer Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor kann, so haben Erkenntnisse mit Ipilimumab (28) und Nivolumab (5) gezeigt, teilweise darauf zurückgeführt werden, dass die gegen den Tumor gerichteten, aktivierten T-Lymphozyten den Tumor infiltrieren und dort eine Entzündungsreaktion mit Größenzunahme hervorrufen, ehe es zu einem klinisch fassbaren Ansprechen mit Tumorreduktion oder Stabilisierung der Erkrankung kommen kann. Sind ursprünglich nicht messbare Läsionen von dieser Entzündungsreaktion mit Größenzunahme betroffen, kann sogar ein vermeintliches Auftreten neuer Läsionen mit diesem Ansprechmuster erklärt werden (28). Dieser scheinbare Progress ist jedoch nicht mit einem klinischen Therapieversagen gleichzusetzen. Dennoch würden diese besonderen Ansprechmuster unter Anwendung der RECIST-Kriterien als Progression gewertet, ohne dass es sich um eine echte Progression handelt. Diese Erkenntnisse haben die Entwicklung spezifischer immunvermittelter Ansprechkriterien, den sogenannten immune related response criteria (irRC), maßgeblich geprägt (28).

Auch die Chance auf eine Verbesserung des Langzeitüberlebens, die sich im Plateau der Überlebenskurven in den Kaplan-Meier-Kurven darstellt, erfordert eine neue Interpretation der bestehenden Effektivitätsmaße. Bisher lag der Fokus bei der Interpretation der Effektivität onkologischer Therapien auf dem medianen Überleben und dem klassischen Hazard Ratio welches einen proportionalen Verlauf der Vergleichskurven voraussetzt (29). Um das teilweise verzögerte Ansprechen und vor allem ein verbessertes Gesamtüberleben für einen Teil der Patienten, welches sich durch immunonkologische Therapien erreichen lässt, präziser abzubilden, sollten nach Ansicht von Bristol-Myers Squibb (B-MS) diese Effektivitätsmaße für die Bewertung der Immunonkologie in Zukunft durch andere Maße ergänzt werden (30, 31): n-Überlebensraten (1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahresüberlebensraten etc.) und Hazard Ratios auf Basis stückweise proportionaler Hazards oder Landmarkanalysen (32) können – trotz der teilweise mit ihnen einhergehenden höheren Unsicherheit – wichtige Aussagen zur Effektivität von Immunonkologika treffen.

Auch das Nebenwirkungsprofil von Checkpoint-Inhibitoren unterscheidet sich aufgrund des Wirkmechanismus von dem einer konventionellen Chemotherapie oder von zielgerichteten Wirkstoffen. Während bei Chemotherapien wie DTIC oder Docetaxel hämatologische Toxizitäten, Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund stehen (33, 34), bestimmt bei zielgerichteten Therapien neben anderen wirkstoffvermittelten Effekten die jeweils geblockte Zielstruktur maßgeblich das Nebenwirkungsprofil; so stehen beispielsweise bei Tyrosinkinase-Inhibitoren im Indikationsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms kutane, neoplastische und gastrointestinale Nebenwirkungen im Vordergrund (35, 36). Checkpoint-Inhibitoren hingegen zeigen spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen, die sich durch eine erhöhte bzw. übermäßig starke Immunaktivität erklären lassen. Dabei rufen Autoimmunprozesse entzündliche Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verschiedenen Organen hervor, die vornehmlich das Intestinum, die Haut, die Leber, die Lunge, aber auch endokrine Drüsen oder das Nervensystem betreffen können.

Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab wurde im Rahmen umfangreicher klinischer Studien bei verschiedenen Tumoren untersucht und gleicht sich bei den verschiedenen untersuchten Tumorentitäten, jedoch sind gewisse entitätsspezifische Ausprägungen zu beachten. Die detaillierte, vergleichende Darstellung der Nebenwirkungen von Nivolumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Modul 4.3.

Beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen unter Nivolumab sieht die Fachinformation gezielte und effektive Behandlungsmaßnahmen vor (24). Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen beinhaltet häufig die Gabe von Steroiden und eine vorübergehende oder anhaltende Unterbrechung der Therapie mit Nivolumab. Die einzelnen Maßnahmen zur sicheren Anwendung von Nivolumab werden in Modul 3.4 beschrieben.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zugelassene Wirkstoffe

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

- DTIC: zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms
- Ipilimumab: zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen (37)
- Lomustin: in Kombinationstherapie u. a. bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte maligne Melanome) (38)
- Vemurafenib: als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (35)
- Dabrafenib: als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (36)

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmako-therapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, Alkylanzien	L01AX04	DTIC	Detimedac®	Detimedac® ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms (39).
Anti-neoplastische Mittel, monoklonale Antikörper	L01XC11	Ipilimumab	Yervoy®	YERVOY® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert (37).
Anti-neoplastische Mittel, Nitrosoharnstoffderivat	L01AD02	Lomustin	Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt u. a. bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) (38).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor	L01XE15	Vemurafenib	Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1) (35).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor	L01XE23	Dabrafenib	Tafinlar®	Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1) (36).
¹ Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation ist zwar zugelassen, aber bislang nicht im Verkehr (40, 41).				

Wirkmechanismen

Die anti-tumorale Wirkung des Immunonkologikums Nivolumab erfolgt durch Blockade des PD-1-/PD-L1-Signalwegs wie in Abschnitt 2.1.2 geschildert. Der Wirkmechanismus von Nivolumab unterscheidet sich damit grundlegend vom Wirkmechanismus aller anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe, die im Folgenden substanzspezifisch erläutert werden.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Zytostatika	DTIC	DTIC ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer zellzyklusphasenunspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNS-Synthese. Ein alkylierender Effekt wurde ebenfalls nachgewiesen und weitere zytostatische Wirkmechanismen können bei Dacarbazin zugrunde liegen (39). DTIC selbst wird als unwirksam angesehen, es wird jedoch durch mikrosomale N-Demethylierung rasch abgebaut zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation, dem die alkylierenden Effekte zugeschrieben werden (39).
Zytostatika	Lomustin	Lomustin ist ein zytostatisch wirksames Nitrosoharnstoffderivat aus der Reihe der alkylierenden Substanzen. Der Cecenu-Wirkstoff Lomustin zerfällt unter physiologischen Bedingungen in ein Alkyldiazohydroxid und ein Alkylisocyanat. Ersteres wirkt alkylierend auf die Cytosin- und Guaninmoleküle der DNS und führt zu DNS-Zwischenstrangvernetzungen. Das Alkylisocyanat reagiert unter Carbamoylierung mit zelleigenen Proteinen. (38).
Monoklonale Antikörper (Immunonkologikum)	Ipilimumab	CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der T-Zell-Aktivität. Ipilimumab ist ein CTLA-4-Immun-Checkpoint-Inhibitor, der die vom CTLA-4-Signalweg induzierten inhibitorischen Signale auf die T-Zellen blockiert. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Tumorreaktiven T-Effektorzellen, welche dann den Tumor direkt angreifen können. Eine CTLA-4-Blockade kann auch zu einer Reduzierung der regulatorischen T-Zellfunktion führen, was wiederum eine Erhöhung der Anti-Tumor-Immunantwort bewirken kann. Ipilimumab kann durch selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen in der Tumorumgebung das Verhältnis von intratumoralen T-Effektorzellen zu regulatorischen T-Zellen erhöhen, was das Absterben von Tumorzellen begünstigt. (37).
Proteinkinase-Inhibitoren	Vemurafenib	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 (35).
Proteinkinase-Inhibitoren	Dabrafenib	Dabrafenib ist ein Inhibitor von 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 bei ungefähr 90 % aller BRAF-Mutationen in Melanomen zu finden ist. Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist (36).

Zytostatika

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

Proteinkinase-Inhibitoren

Die Hemmung des Tumorwachstums durch Proteinkinase-Inhibitoren erfolgt direkt an bzw. in den Krebszellen. Durch onkogene Mutationen kommt es zur Expression von Proteinkinasen, die konstitutiv aktiviert sind. Über den dadurch permanent stimulierten Signalübertragungsweg kommt es zu unreguliertem Tumorzellwachstum. Die Proteinkinase-Inhibitoren Vemurafenib sowie Dabrafenib hemmen gezielt diese Signalkaskade und damit die unkontrollierte Zellproliferation.

Monoklonale Antikörper

Die anti-tumorale Wirkung des Checkpoint-Inhibitors Ipilimumab erfolgt ebenfalls indirekt über das Immunsystem, und zwar durch Blockade des inhibitorischen Signals von CTLA-4 auf T-Zellen. Die Angriffspunkte von Ipilimumab und Nivolumab sind somit unterschiedlich: Während Ipilimumab eine allgemeine Aktivierung der T-Zell-vermittelten spezifischen Immunantwort („priming“) verstärkt bzw. verlängert, wirkt Nivolumab über die spezifische Blockade eines speziellen Escape-Mechanismus auf T-Zellen, dem PD-1-Checkpoint. Beide Ansätze zielen auf eine indirekte Tumorbekämpfung über die Unterstützung der zytotoxischen T-Zell-Aktivität. Erste Daten zeigen, dass diese Effekte synergistisch wirken können (42-44).

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

Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytozid. Seine zytozide Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und -Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion der DNA (45).

Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff. Zunächst fördert er die Bildung von Mikrotubuli, hemmt dann aber ihre Depolymerisation. Darüber wird die normale dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes gehemmt, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist (46).

Temozolomid ist ein zytotoxisches Triazen, das bei physiologischem pH-Wert in seine Wirkform Monomethyl-triazeno-imidazol-carboxamid umgewandelt wird. Dessen Zytotoxizität wird hauptsächlich auf Alkylierung zurückgeführt (47).

Fotemustin ist in Deutschland nicht im Verkehr und muss im Einzelfall importiert werden. Fotemustin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Nitrosoharnstoffe mit alkylierender und carbamoylierender Wirkung, das experimentell ein breites anti-tumorales Wirkspektrum besitzt. Aufgrund seiner hohen Lipophilie überwindet Fotemustin die Blut-Hirn-Schranke und findet daher bei der Behandlung von Hirnmetastasen Anwendung (48).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 anti-tumoralen Aktivität führt (49). IL-2 ist in Deutschland für die Behandlung des malignen Melanoms zwar nicht zugelassen, jedoch gemäß G-BA-Beschluss vom 17.12.2009 zu Lasten der GKV bei therapie-naiven Patienten verordnungsfähig (50).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	nein	19.06.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation Opdivo[®] mit Stand vom Juni 2015 (24).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend*.
*Am 21.05.2015 wurde von der CHMP die Positive Opinion für Nivolumab unter dem Handelsnamen Nivolumab BMS in der Indikation Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie (“Nivolumab BMS is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy in adults”) erteilt (51).	

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.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Abschnitt 2.1.1

Die Informationen zum Produkt Nivolumab wurden der deutschen Fachinformation von Opdivo[®] entnommen.

Abschnitt 2.1.2

Informationen zum Wirkmechanismus von Nivolumab wurden der Fachinformation von Opdivo[®] sowie verschiedenen Publikationen zu Mechanismen der T-Zell-Aktivierung und der Rolle des PD-1/PD-L1-Signalwegs entnommen. Die berücksichtigten Publikationen wurden mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

Der deutsche Zulassungsstatus von Wirkstoffen im relevanten Anwendungsgebiet wurde mit Hilfe der Datenbank des arznei-telegramm (atd) (<http://www.arznei-telegramm.de/>) im PharmNet.Bund-Arzneimittelinformationssystem (Datenbank AMIS-Öffentlicher Teil) ermittelt. Die zugelassenen Anwendungsgebiete der beschriebenen Wirkstoffe einschließlich ihrer Wirkmechanismen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Empfohlene Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden der aktuellen S3-Leitlinie entnommen, die zusammen mit der DGHO-Leitlinie und der NCCN-Leitlinie im Rahmen einer Leitlinienrecherche nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom in nationalen und internationalen Leitlinienportalen identifiziert wurde. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie zum „Malignen Melanom“ (Version Februar 2013) wurde vom Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V. herausgegeben und stellt eine hochwertige evidenzbasierte Quelle für die Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland dar.

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

Abschnitt 2.2

Die Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, beruhen auf der deutschen Fachinformation Opdivo[®] mit Stand vom Juni 2015.

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. Maio M, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, Garbe C, Testori A, et al., editors. Survival analysis with 5 years of follow-up in a phase III study of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma. European Cancer Congress; 2013 Sep 27-Oct 1, 2013; Amsterdam.
2. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. 2014.
3. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research. The New England journal of medicine. 2012;366(23):2207-14.
4. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. The Journal of experimental medicine. 2012;209(2):201-9.
5. 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. The New England journal of medicine. 2012;366(26):2443-54.
6. Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN. Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. Advances in cancer research. 2003;90:157-77.
7. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity. 2004;21(2):137-48.
8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England journal of medicine. 2010;363(8):711-23.
9. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(7):2039-47.

10. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology*. 2015.
11. Ribas A, Hersey P, Middleton MR, Gogas H, Flaherty KT, Sondak VK, et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(2):336-41.
12. Drake CG. Combination immunotherapy approaches. *Annals of oncology*. 2012;23 Suppl 8:viii41-6.
13. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science*. 2013;342(6165):1432-3.
14. Finn OJ. Cancer immunology. *The New England journal of medicine*. 2008;358(25):2704-15.
15. Rosenberg SA. Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. *Science translational medicine*. 2012;4(127):127ps8.
16. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature reviews Cancer*. 2006;6(1):24-37.
17. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112(5):1557-69.
18. Schütt C, Bröker B. *Grundwissen Immunologie*. 3. Auflage ed. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2011.
19. Gabriel EM, Lattime EC. Anti-CTL-associated antigen 4: are regulatory T cells a target? *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(3):785-8.
20. Driessens G, Kline J, Gajewski TF. Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity. *Immunological reviews*. 2009;229(1):126-44.
21. Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S. Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2006;6(3):233-7.
22. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-21.
23. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124-8.
24. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juni 2015.
25. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Advances in immunology*. 2006;90:297-339.
26. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer medicine*. 2013;2(5):662-73.
27. 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). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
28. 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):7412-20.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

29. Perperoglou A, Keramopoulos A, van Houwelingen HC. Approaches in modelling long-term survival: an application to breast cancer. *Statistics in medicine*. 2007;26(13):2666-85.
30. Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2013;1:18.
31. Johnson P, Greiner W, Al-Dakkak I, Wagner S. Which Metrics Are Appropriate to Describe the Value of New Cancer Therapies? *BioMed Research International*. 2014;Article ID 865101.
32. van Houwelingen HC, Putter H. Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: an application to acute lymphoid leukemia data. *Lifetime data analysis*. 2008;14(4):447-63.
33. Lipomed. Fachinformation. Dacarbazin Lipomed. Weil/Rhein: Lipomed GmbH; Stand: April 2010.
34. Hospira. Fachinformation. Docetaxel Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Hospira Deutschland GmbH; Stand: Dezember 2010.
35. Roche. Fachinformation. Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Welwyn Garden City, UK: Roche Registration Limited; Stand: Jun 2014.
36. GlaxoSmithKline. Fachinformation. Tafinlar® 50 mg/75 mg Hartkapseln. Carrigaline (Irland): GlaxoSmithKline Trading Services Limited; Stand: Nov 2014.
37. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juni 2015.
38. Medac. Fachinformation. Cecenu® 40 mg Kapsel. Hamburg: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; Stand: Sep 2012.
39. Medac. Fachinformation. Detimedac®. Wedel: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; Stand: Mai 2014.
40. European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Mekinist trametinib. EMA/262483/2014. London: European Medicines Agency, 2014.
41. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe Trametinib [updated Aug 01; cited 2014 Aug 12]. Available from: <http://www2.lauer-fischer.de/>.
42. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122-33.
43. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015.
44. Larkin JMG, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015.
45. Hospira. Fachinformation. Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Hospira Deutschland GmbH; Stand: März 2014.
46. Hospira. Fachinformation. Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Hospira Deutschland GmbH; Stand: Jan 2014.
47. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation. Temodal ® Hartkapseln. Herfortshire, UK: Merck Sharp & Dohme Limited; Stand: Mai 2014.
48. Servier. Fachinformation. Muphoran® 200 mg/4 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Wien: Servier Austria GmbH; Stand: Mai 2014.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

49. Novartis Pharma. Fachinformation. Proleukin® S. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH; Stand: Sep 2014.
50. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V - AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) vom 28. Dezember 2010, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2010 Teil I Nr. 68, S.2324 vom 31. Dezember 2010, geändert am 07. August 2013, durch Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 47, S.3108, Art.4 vom 12. August 2013. Bonn: Bundesministerium für Gesundheit, 2010.
51. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Nivolumab BMS. EMA/CHMP/310230/2015. London: European Medicines Agency, 2015.