

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nivolumab (Nivolumab BMS)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.08.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<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 .....	22
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	22
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	23
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	24

**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 und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	15
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe .....	18
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	22
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	23

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
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-blockierender Antikörper) .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
atd	arznei-telegramm
BMS	Bristol-Myers Squibb
CD	Cluster of Differentiation
CTL	Cytotoxic T-Lymphocyte
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
DTIC	Dacarbazin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
irRC	Immune related response criteria
MHC	Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (Major Histocompatibility Complex)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleinsäure
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Nivolumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Nivolumab BMS</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC17</b>

*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
11214276	EU/1/15/1026/001-002	10 mg/ml	4 ml
11214282	EU/1/15/1026/001-002	10 mg/ml	10 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.*

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-II- und Phase-III-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 hier 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.

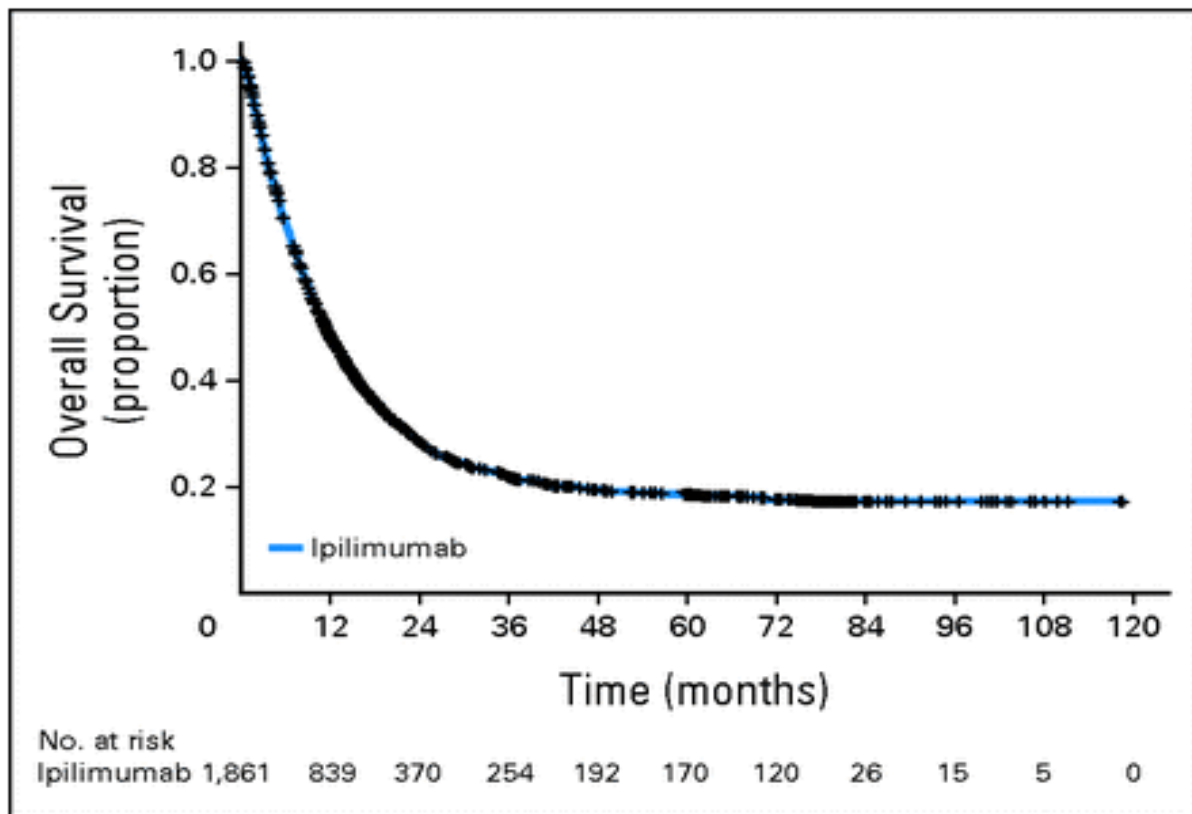
Dieser immunonkologische Ansatz auf Basis von Checkpoint-Inhibitoren ist dabei von anderen Immuntherapien zu unterscheiden. Immunonkologische Wirkstoffe modulieren aktiv und antigenunabhängig die Immunantwort (6, 7). Demgegenüber stehen immuntherapeutische

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

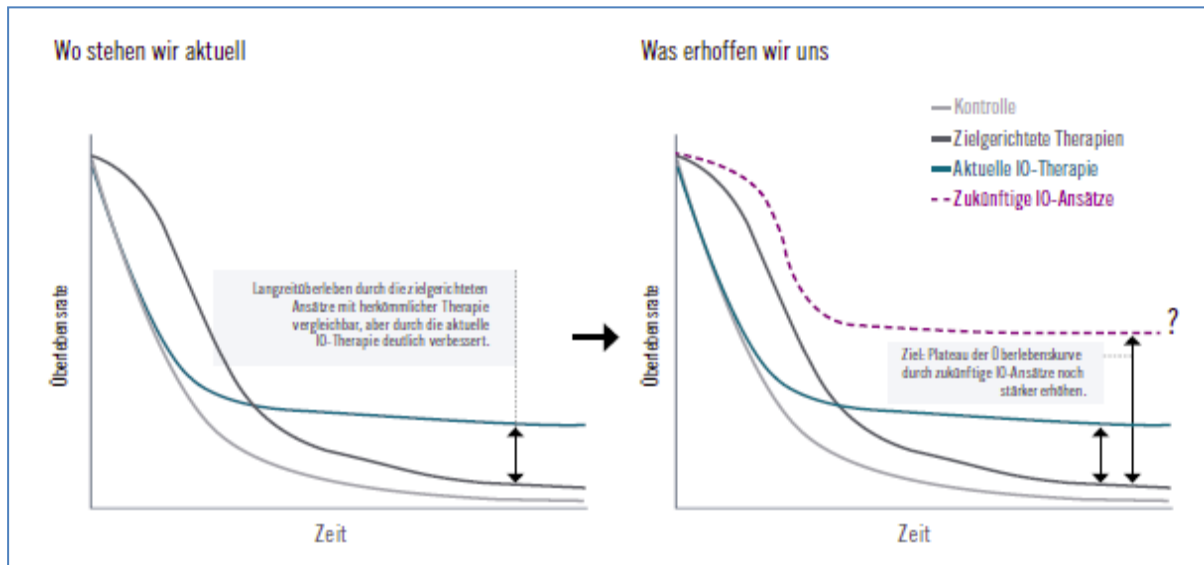


Quelle: Schadendorf et al. 2015 (10)

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.
- T-Killerzellen (CD8-positiv), auch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) genannt, erkennen und zerstören Tumorzellen oder infizierte Zellen (16).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- 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 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 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 die Erkennung durch das Immunsystem bzw. die immunonkologische Therapie erleichtern (22).

### 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 (23).

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, 24). 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 (25). Dieser Wirkmechanismus ist in Abbildung 2-3 illustriert.

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

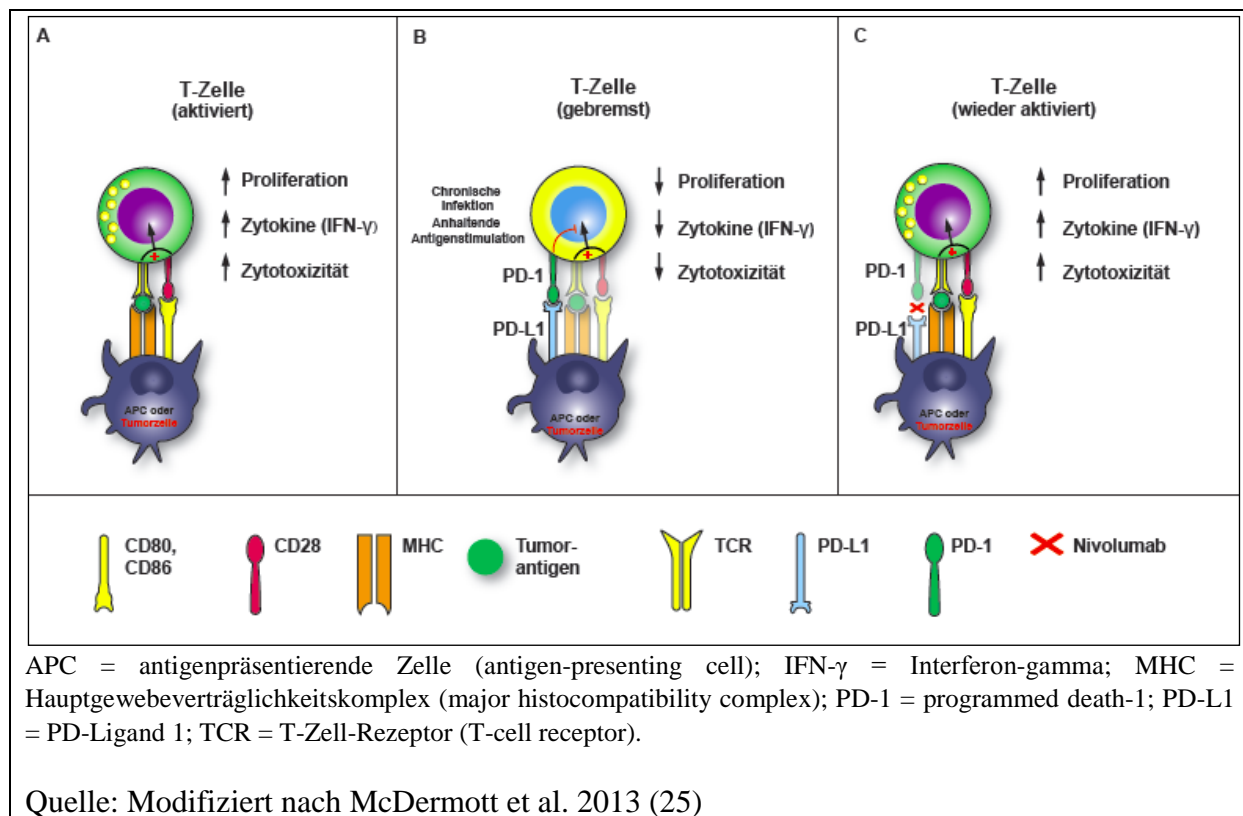


Bild A zeigt die Aktivierung der T-Zelle: Durch spezifische Bindung des auf der APC befindlichen MHC-Antigenkomplexes – beladen mit dem Tumorantigen – an den T-Zell-Rezeptor und der Kostimulation durch die Bindung von CD80/86 (auf der APC) an CD28 (auf der T-Zelle) wird die T-Zelle aktiviert. Die vollständige 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 (26). 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 (27).

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 (27). 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 (27) 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 (27). 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 (27).

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. (28). 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 (BMS) diese Effektivitätsmaße für die Bewertung der Immunonkologie in Zukunft durch andere Maße ergänzt werden (29, 30): n-Überlebensraten (1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres-Überlebensraten etc.) und Hazard Ratios auf Basis stückweise proportionaler Hazards oder Landmarkanalysen (31) 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 (32, 33), 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 (34, 35). 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 (23). 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie sind die folgenden Wirkstoffe zugelassen:

Chemotherapien

- Cisplatin: als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC (36).
- Docetaxel: zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie (33).
- Etoposid: als Kombinationstherapie mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten in der palliativen Therapie des fortgeschrittenen NSCLC (37).
- Gemcitabin: in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden (38).
- Ifosfamid: als Mono- oder Kombinationschemotherapie bei NSCLC von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren (39).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Mitomycin: in der palliativen Tumortherapie eingesetzt, ist es bei intravenöser Gabe in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei metastasierenden Tumoren, u.a. NSCLC, wirksam (40).
- Paclitaxel: beim fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom in Kombination mit Cisplatin indiziert für die Behandlung des NSCLC bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind (41).
- Vindesin: in Kombinationschemotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC Stadium IIIB oder IV (42).
- Vinorelbin: zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4) (43).

Proteinkinase-Inhibitoren

- Afatinib: als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen (44).
- Ceritinib: bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positiven NSCLC nach Crizotinib-Versagen (45)
- Crizotinib: bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (46).
- Erlotinib: zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach mindestens einer vorausgegangene Chemotherapie (47).
- Gefitinib: zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (48).

Afatinib, Ceritinib, Crizotinib und Gefitinib sind unabhängig von der Histologie nur bei Nachweis der jeweiligen Treibermutation zugelassen.

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, Platin-haltige Verbindungen	L01XA01	Cisplatin	CISPLATIN-HAEMATO®	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: – fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden (36).
Anti-neoplastische Mittel, Taxane	L01CD 02	Docetaxel	DOCETAXEL HOSPIRA	Docetaxel Hospira ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt (33).
Anti-neoplastische Mittel, Podophyllo-toxin-Derivate	L01CB01	Etoposid	VEPESID® K	VEPESID K ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (37).
Anti-neoplastische Mittel, Antimetaboliten	L01BC05	Gemcitabin	GEMCITABIN KABI	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance-Status 2 in Betracht gezogen werden (38).
Anti-neoplastische Mittel, Alkylierende Mittel	L01AA06	Ifosfamid	HOLOXAN®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren (39).
Anti-neoplastische Mittel, zytotoxische Antibiotika	L01DC03	Mitomycin	MITOMYCIN 2 MEDAC	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: • nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (40).



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmako-therapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, Taxane	L01CD01	Paclitaxel	PACLITAXEL HOSPIRA	Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen (41).
Anti-neoplastische Mittel, Vinka-Alkaloide und Analoga	L01CA03	Vindesin	ELDISINE®	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV) (42).
Anti-neoplastische Mittel, Vinka-Alkaloide und Analoga	L01CA04	Vinorelbin	NAVELBINE®	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4) (43).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE13	Afatinib	GIOTRIF®	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naïven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (siehe Abschnitt 5.1) (44).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE16	Crizotinib	XALKORI®	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC) (46).
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE28	Ceritinib	ZYKADIA®	Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.(45)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmakotherapeutische Gruppe	ATC-Code	Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE03	Erlotinib	TARCEVA®	<p>Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt.</p> <p>Tarceva ist auch als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist.</p> <p>Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.</p> <p>Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (47).</p>
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	L01XE02	Gefitinib	IRESSA®	<p>IRESSA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (48).</p>

### 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 des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie zugelassen sind, dargestellt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Anti-neoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen	Cisplatin	Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die ein Schwermetall enthält [cis-Diammindichloridoplatin(II)]. Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge. Die Protein- und RNA-Synthese werden in geringerem Umfang gehemmt. Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, könnten auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylirender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar Zellzyklus unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden (36)
Anti-neoplastische Mittel, Taxane	Docetaxel	Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente (33)
Anti-neoplastische Mittel, Podophyllo toxin-Derivate	Etoposid	Etoposid entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase. Es interagiert mit der DNA-Topoisomerase II; die Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNA-Strangbrüchen, die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst. Etoposid in hohen Konzentrationen wirkt auch auf ruhende Zellen zytotoxisch (37)
Anti-neoplastische Mittel, Antimetaboliten	Gemcitabin	Gemcitabin (dFdC), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNS-Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Deoxynucleosidtriphosphate (dCTP) für die DNS-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Deoxynucleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNS (Selbstpotenzierung). Außerdem kann in geringem Ausmaß ebenfalls Gemcitabin in die RNS eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNS verstärkt. Die DNS-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNS-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNS eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nucleotids in den DNS-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNS-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNS scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren (38)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Anti-neoplastische Mittel, Alkylierende Mittel	Ifosfamid	Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht Zellzyklusphasenspezifisch (39)
Anti-neoplastische Mittel, zytotoxische Antibiotika	Mitomycin	Mitomycin ist ein aus <i>Streptomyces caespitosus</i> isoliertes Antibiotikum mit anti-neoplastischer Wirkung. Der Wirkungsmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNS (weniger RNS) mit entsprechender Hemmung der DNS-Synthese. Der Grad der DNS-Schädigung korreliert mit dem klinischen Effekt und ist in resistenten Zellen geringer als in sensiblen. Wie bei anderen Alkylanzien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase (G0) des Zellzyklus befinden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNS-Brüchen führen (40)
Anti-neoplastische Mittel, Taxane	Paclitaxel	Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose (41)
Anti-neoplastische Mittel, Vinka-Alkaloide und Analoga	Vindesin	Vindesin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt (42)
Anti-neoplastische Mittel, Vinka-Alkaloide und Analoga	Vinorelbin	Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat] bzw. Vinorelbin ist eine antineoplastische Substanz aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Vinorelbin, der Wirkstoff von NAVELBINE®, unterscheidet sich von den anderen Vertretern dieser Substanzgruppe durch einen strukturell veränderten Catharanthin-Anteil im Molekül. Vinorelbin wirkt auf das Tubulin-Mikrotubulussystem der Zelle. Es verhindert die Polymerisation von Tubulin, wobei es sich vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli anlagert. Axonale Mikrotubuli werden nur bei hoher Wirkstoffkonzentration beeinflusst. Der zu einer Spiralisierung von Tubulin führende Effekt ist bei Vinorelbin geringer ausgeprägt als bei Vincristin. Vinorelbin führt zu einer Blockierung der Mitose in der G2/M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauf folgenden Mitosephase zum Zelltod kommt (43)
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Afatinib	Afatinib ist ein starker und selektiver irreversibler Blocker der ErbB-Familie. Afatinib bindet kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert irreversibel die Signalgebung über diese Rezeptoren (44)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Crizotinib	Crizotinib ist ein selektiver niedermolekularer Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) und ihrer onkogenen Varianten (z. B. ALK-Fusionsereignisse und bestimmte ALK-Mutationen). Des Weiteren ist Crizotinib ein Inhibitor der Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (HGFR, c-Met)-RTK und der Recepteur-d'Origine-Nantais (RON)-RTK (46)
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Ceritinib	Ceritinib ist ein oraler, hoch selektiver und potenter ALK-Inhibitor. Ceritinib hemmt sowohl in vitro als auch in vivo die Autophosphorylierung von ALK, die ALK-vermittelte Phosphorylierung von Downstream-Signalproteinen und die Proliferation ALK-abhängiger Krebszellen. (45)
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Erlotinib	Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors/menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (EGFR, auch bekannt als HER1). Erlotinib ist ein starker Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR. EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/oder den Zelltod. Eine Mutation im EGFR kann zu einer konstitutiven Aktivierung von antiapoptotischen und proliferativen Signalwegen führen. Die starke Wirkung von Erlotinib bei der Inhibierung der EGFR vermittelten Signalkaskaden in diesen EGFR-Mutationen positiven Tumoren basiert auf der festen Bindung von Erlotinib mit der ATP-Bindungsstelle in der mutierten Kinasedomäne des EGFR. Durch die Inhibierung der Signalkaskaden wird die Zellproliferation gestoppt und der Zelltod wird über den intrinsischen Apoptoseweg eingeleitet. In einem Mausmodell, bei dem diese aktivierenden EGFR-Mutationen exprimiert werden, wurde eine Tumorregression beobachtet (47)
Anti-neoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren	Gefitinib	Der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und sein Rezeptor (EGFR [HER1, ErbB1]) spielen in der Steuerung von Vorgängen des Zellwachstums sowie der Proliferation bei normalen Zellen und Krebszellen nachweislich eine Schlüsselrolle. Eine EGFR-aktivierende Mutation in einer Krebszelle ist ein wichtiger Faktor für die Förderung von Tumorzellwachstum, Hemmung der Apoptose, Erhöhung der Produktion von angiogenetischen Faktoren und Begünstigung der Metastasierung. Gefitinib ist ein selektiver klein-molekularer Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors. Es ist unabhängig von der Therapielinie bei der Behandlung von Patienten wirksam, deren Tumoren aktivierende Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase-Domäne aufweisen. Bei Patienten mit bekanntermaßen EGFR-mutationsnegativen Tumoren zeigte sich keine klinisch relevante Aktivität (48)

Zytostatika

Platinhaltige Verbindungen und andere Alkylanzien, Taxane, Podophyllotoxine-Derivate, Vinka-Alkaloide/Analoge und zytotoxische Antibiotika greifen unspezifisch in Stoffwechsel- oder Zellteilungsvorgänge ein und hemmen so das Zellwachstum.

Die Wirkung von platinhaltigen Verbindungen und anderen Alkylanzien wie Ifosfamid beruht vor allem auf der Alkylierung von Nucleinsäuren. Nach Aktivierung dieser reaktiven Stoffe greifen sie die Desoxyribonucleinsäuren (DNA) phasenunspezifisch an und führen zu

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

multiplen DNA-Veränderungen und -Vernetzungen, wodurch die Nucleinsäure-Reduplikation und damit die Zellteilung beeinträchtigt wird.

Mitomycin gehört zur Gruppe der zytostatisch wirksamen Antibiotika. Nach Aktivierung der inaktiven Vorstufe führt es als bifunktionelles Alkylanz analog zu einer Quervernetzung von DNA-Strängen.

Taxane blockieren den Zellzyklus in der G2-Phase (Wachstumsphase 2) und Mitosephase, indem sie zunächst die Bildung von Mikrotubuli beschleunigen, dann aber die Desaggregation des Spindelapparates durch Bindung an die  $\beta$ -Tubulinuntereinheit verhindern. Es können keine Kernspindeln entstehen, wodurch die Zellen schließlich absterben.

Vinka-Alkaloide hemmen den Aufbau der Kernspindeln in der Mitosephase ebenso durch Angriff an der Untereinheit des Tubulindimers. Die Blockade der Mitose bewirkt eine Hemmung des Zellzyklus. Darüber hinaus blockieren Vinka-Alkaloide die DNA- und Ribonucleinsäure (RNA)-Synthese.

Das Podophylloxin-Derivat Etoposid hemmt die Topoisomerase II, nach kovalenter Bindung an die beiden DNA-Stränge wieder von der DNA zu dissoziieren. Dadurch werden Strangbrüche bei der Neusynthese der DNA im Rahmen der Zellteilung hervorgerufen und die Zelle stirbt. Topoisomerase-Hemmstoffe besitzen infolge der in vielen Tumoren erhöhten Aktivität der Topoisomerasen eine gewisse Tumorselektivität.

#### Antimetabolite

Angriffspunkte der Antimetabolite sind spezifische Synthesewege, in denen sie natürliche Stoffwechselbausteine verdrängen und funktionsuntüchtige Makromoleküle bilden oder Enzyme durch Komplexbildung blockieren. Durch ihr Eingreifen werden Stoffwechsel und Zellteilung unspezifisch gestört, sodass nicht nur das Tumorwachstum, sondern alle sich schnell teilenden Zellen betroffen sind.

#### 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 hemmen gezielt diese Signalkaskade und damit die unkontrollierte Zellproliferation.

#### ***In Deutschland im Anwendungsgebiet eingesetzte, aber 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 (49).

## 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 <sup>a</sup>
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	nein	20.07.2015	B
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 Nivolumab BMS mit Stand vom Juli 2015 (50).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19.06.2015

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation Opdivo® mit Stand Juni 2015 (23).

### **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 Nivolumab BMS entnommen.

#### **Abschnitt 2.1.2**

Informationen zum Wirkmechanismus von Nivolumab wurden der Fachinformation von Nivolumab BMS 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 Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramms (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.

Empfohlene Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden der aktuellen nationalen S3-Leitlinie entnommen, die im Rahmen einer Leitlinienrecherche in nationalen und internationalen Leitlinienportalen identifiziert wurde. Die Gültigkeit der 2010 von der Deutschen



Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft veröffentlichten interdisziplinären S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (51) ist bereits abgelaufen. Sie wird aktuell überarbeitet, als geplantes Datum der Fertigstellung der Überarbeitung ist der 31.10.2015 angegeben (52). Aktuell gültig sind internationale Leitlinien wie u.a. die NCCN-Leitlinie (53) oder ESMO-Empfehlungen (54), (55), (56).

Zusätzlich wurden die Beschlüsse des G-BA zum „Off-Label-Use“ überprüft. Carboplatin-haltige Arzneimittel sind bei fortgeschrittenem NSCLC in der Kombinationstherapie zulassungsüberschreitend im Off-Label-Use zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnungsfähig (Teil A der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (57)). Weitere Arzneimittel wurden in dieser Suche nicht identifiziert.

### **Abschnitt 2.2**

Die Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, beruhen auf der deutschen Fachinformation Nivolumab BMS mit Stand vom Juli 2015 bzw. der deutschen Fachinformation Opdivo<sup>®</sup> mit Stand Juni 2015 (23, 50).

### **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. Adresse: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C34n\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf). Aufgerufen am: 04. Mai 2015.
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;DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736.
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. 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.
23. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juni 2015.
24. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Advances in immunology*. 2006;90:297-339.
25. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer medicine*. 2013;2(5):662-73.
26. 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.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. 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.
28. 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.
29. Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2013;1:18.
30. 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.
31. 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.
32. Lipomed. Fachinformation. Dacarbazin Lipomed. Weil/Rhein: Lipomed GmbH; Stand: April 2010.
33. Hospira. Fachinformation. Docetaxel Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Hospira Deutschland GmbH; Stand: Dezember 2010.
34. Roche. Fachinformation. Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Welwyn Garden City, UK: Roche Registration Limited; Stand: Juni 2014.
35. GlaxoSmithKline. Fachinformation. Tafinlar® 50 mg/75 mg Hartkapseln. Carrigaline (Irland): GlaxoSmithKline Trading Services Limited; Stand: November 2014.
36. Haemato. Fachinformation. Cisplatin-HAEMATO 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Schönefeld: Haemato Pharm AG; Stand: Juni 2012.
37. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. VEPESID® K 100 mg/K 50 mg. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: März 2014.
38. Fresenius Kabi. Fachinformation. Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Bad Homburg: Fresenius Kabi Deutschland GmbH; Stand: August 2013.
39. Baxter Oncology. Fachinformation. Holoxan. Halle/Westfalen: Baxter Oncology GmbH; Stand: Januar 2015.
40. Medac. Fachinformation. Mitomycin 2 medac. Hamburg: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; Stand: März 2014.
41. Hospira. Fachinformation. Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Hospira Deutschland GmbH; Stand: Jan 2014.
42. Cell pharm. Fachinformation. ELDISINE®. Bad Vilbel: cell pharm GmbH; Stand: Januar 2014.
43. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation. NAVELBINE® 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln. Freiburg: Pierre Fabre Pharma GmbH; Stand: November 2013.
44. Boehringer Ingelheim. Fachinformation. GIOTRIF® 40 mg Filmtabletten. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim International GmbH; Stand: September 2013.
45. European Medicines Agency. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. EPAR, Anhang I. Zykadia 150 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2015. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003819/WC500187504.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf). Aufgerufen am: 10. August 2015.
46. Pfizer. Fachinformation. XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln. Kent, UK: Pfizer Limited; Stand: Januar 2015.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

47. Roche. Fachinformation. Tarceva®. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; Stand: Dezember 2013.
48. AstraZeneca. Fachinformation. IRESSA® 250 mg Filmtabletten. Wedel: AstraZeneca GmbH; Stand: September 2014.
49. Hospira. Fachinformation. Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Hospira Deutschland GmbH; Stand: März 2014.
50. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juli 2015.
51. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.
52. AWMF. Lungenkarzinom: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Angemeldetes Leitlinienvorhaben, Registernummer 020-007OL. 2015. Adresse: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/020-007OL.html>. Aufgerufen am: 08. Mai 2015.
53. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer, Version 7.2015; Erstautor David S. Ettinger, MD. 2015. Adresse: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#nsc](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nsc). Aufgerufen am: 20. Juli 2015.
54. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Pechoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally-advanced stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of oncology*. 2015;DOI: 10.1093/annonc/mdv187.
55. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
56. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of oncology*. 2014;25(8):1475-84.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 08.10.2014. 2014.