

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Avelumab (Bavencio<sup>®</sup>)*

Merck Serono GmbH  
und  
Pfizer Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</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 .....	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	22
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	22

**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: In Leitlinien empfohlene Arzneimittel für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms (ohne Zulassung in Deutschland) <sup>a</sup> .....	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	21
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	22

## Abbildungsverzeichnis

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CD	Cluster of Differentiation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
Fc $\gamma$	Kristallisierbares Fragment Gamma (Fragment Crystallizable Gamma)
HL	Hodgkin-Lymphom
IFN- $\gamma$	Interferon-Gamma
IgG1	Immunglobulin G1
IgG4	Immunglobulin G4
MCC	Merkelzellkarzinom
MHC-I (-II)	Haupthistokompatibilitätskomplex I (II) (Major Histocompatibility Complex I [II])
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmierter Zelltod 1 (Programmed Cell Death 1 Protein)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PD-L2	Programmierter Zelltod-Ligand 2 (Programmed Cell Death Ligand 2)
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer)
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TPS	Tumor Proportion Score

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Avelumab
<b>Handelsname:</b>	Bavencio <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	Noch nicht zugewiesen
Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code.	

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13228058	EU/1/17/1214/001	20 mg/ml	1 Durchstechflasche

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Avelumab ist ein intravenös verabreichter, humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1; Programmed Cell Death Ligand 1) gerichtet ist. Avelumab ist zugelassen zur Anwendung als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom [1]. Im vorliegenden Dossier wird unterschieden in Patienten ohne Vorbehandlung (Anwendungsgebiet A) und Patienten mit Vorbehandlung (Anwendungsgebiet B) im metastasierten Setting. Die Bindung von Avelumab an PD-L1 blockiert die Inhibierung von Immunzellen und verstärkt so spezifische Immunreaktionen gegen das Merkelzellkarzinom [2, 3]. Der Wirkstoff Avelumab wird in einer Zusammenarbeit der pharmazeutischen Unternehmen Merck und Pfizer entwickelt [4].

### Tumorbekämpfung durch das Immunsystem

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

Bereits seit Jahrzehnten ist bekannt, dass auch Tumoren immunogen sind, d. h. sie induzieren Immunantworten, welche im optimalen Fall den entstehenden Tumor zerstören [9]. Man nimmt an, dass unter normalen Bedingungen die Kontrolle durch das Immunsystem eine große Anzahl von beginnenden Tumorerkrankungen verhindert, ehe diese sich klinisch manifestieren können [10]. Bei der spezifischen, erworbenen Immunabwehr von entarteten Zellen spielen T-Zellen eine zentrale Rolle [9].

Damit eine spezifische, erworbene antitumorale Immunantwort zu einer wirksamen Vernichtung der Krebszellen führt, müssen verschiedene aufeinanderfolgende und sich

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

Neben der spezifischen, erworbenen Immunantwort, spielt auch die angeborene (innate) Immunantwort eine entscheidende Rolle bei der Elimination von Tumorzellen. Zelluläre Spieler der angeborenen Immunantwort sind myeloische (Makrophagen, neutrophile Granulozyten) und lymphatische (NK-Zellen) Zellen. Angeborene und erworbene Immunantworten stehen in enger Beziehung zueinander und verstärken sich gegenseitig [12-14]. NK-Zellen können als Bestandteil der angeborenen Immunabwehr schnell reagieren und bilden somit die erste Instanz bei der Abwehr viraler, bakterieller und parasitärer Infektionen sowie von Tumoren [12]. Das Erkennen von Tumorzellen wird über inhibitorische und aktivierende rezeptorvermittelte Signale reguliert [12, 13]. Dadurch sind die NK-Zellen in der Lage, gesunde Körperzellen von infizierten bzw. entarteten Zellen zu differenzieren und letztere zu eliminieren (siehe Abbildung 1) [13]. Ein potenter Aktivator von NK-Zellen ist der kristallisierbare Fragment Gamma (Fc $\gamma$ ; Fragment Crystallizable Gamma)-Rezeptor III (Cluster of Differentiation [CD]16) vom Isotyp A, der auf der Oberfläche bestimmter NK-Zellen exprimiert wird und für die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC; Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) verantwortlich ist (siehe Abbildung 1) [13, 15]. Die ADCC ist ein Mechanismus des Immunsystems, bei dem antikörperbeladene Zielzellen zerstört werden. Der Fc $\gamma$ -Rezeptor IIIA bindet dabei an die Fc-Region bestimmter Antikörper, welche wiederum an ein spezifisches Antigen der Tumorzelle gebunden sind. Durch diese Interaktion werden NK-Zellen aktiviert und setzen daraufhin eine zytotoxische Granula frei, welche die Lyse der Tumorzelle auslösen [2, 16, 17]. Zu den Zellen mit einem Fc $\gamma$ -Rezeptor gehören neben den NK-Zellen auch Makrophagen und neutrophile Granulozyten [16, 18]. Die Fähigkeit von IgG-Antikörpern, eine ADCC auszulösen, hängt dabei von ihrem Isotyp ab. IgG1-Antikörper haben eine starke Affinität zu Fc $\gamma$ -Rezeptoren vom Subtyp IIIA und können die ADCC, im Vergleich zu anderen IgG-Subtypen, am stärksten stimulieren [15].

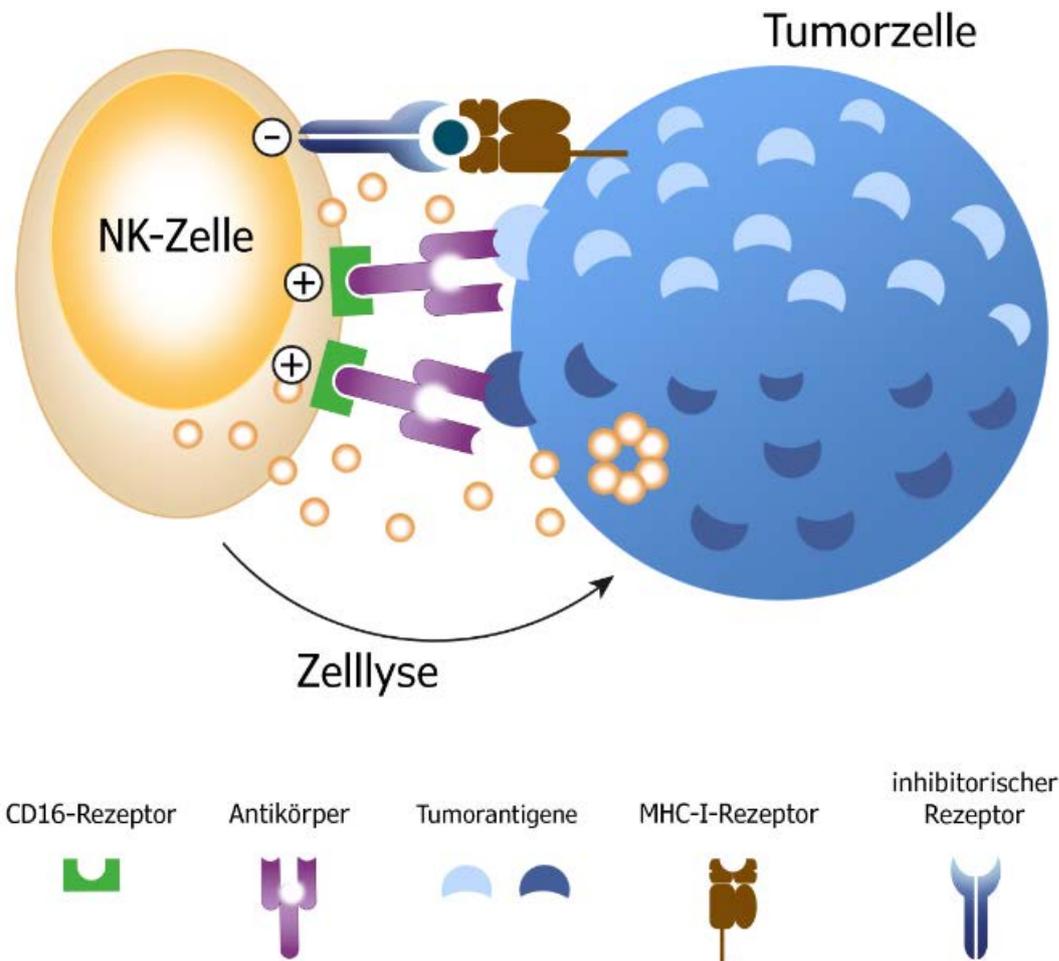


Abbildung 1: Schematische Darstellung der ADCC

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

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

Modifiziert nach [13]

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

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

Einer der bedeutendsten Immune-Escape-Mechanismen ist die Umgehung der Überwachung durch das Immunsystem durch Zweckentfremdung der sogenannten Immuncheckpoint-Signalwege, welche in physiologischen Situationen dazu dienen, die Homöostase des Immunsystems aufrechtzuerhalten [19, 20]. Unter Immuncheckpoints versteht man die Interaktion zwischen bestimmten Oberflächenmolekülen von Immunzellen,

die über stimulatorische bzw. inhibitorische Signale das Ausmaß und die Qualität der T-Zell-Antworten steuern [21, 22]. Darüber hinaus können sie bei der Abwehr von Pathogenen helfen sowie die Entstehung von Autoimmunreaktionen oder Kollateralschäden an gesunden Geweben verhindern [19, 23, 24]. Ein bedeutender inhibitorischer Immuncheckpoint ist die Interaktion der Liganden PD-L1 oder PD-L2 (Programmierter Zelltod-Ligand 2, Programmed Cell Death Ligand 2) mit dem Rezeptor PD-1 (programmierter Zelltod 1; Programmed Cell Death 1 Protein), welcher auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen exprimiert wird [5, 21, 25]. Zusätzlich kann PD-L1 auch mit anderen Proteinen, wie dem Rezeptor B7.1, interagieren, wodurch eine immunsuppressive Reaktion weiter verstärkt wird [25]. PD-L1 ist auf einer Reihe von Immunzellen wie B-Zellen, dendritischen Zellen und Makrophagen zu finden [25]. Im Laufe der Tumorentwicklung erwerben häufig auch Tumorzellen die Fähigkeit PD-L1 auf der Zelloberfläche zu exprimieren [25, 26]. PD-L2 kommt vorwiegend auf dendritischen Zellen und Monozyten vor und wird von Tumoren weitaus seltener exprimiert als PD-L1 [5, 27]. Ungefähr die Hälfte der Merkelzellkarzinome (43-66%) exprimieren PD-L1 [26, 28]. Die Bindung von PD-L1 an den Rezeptor PD-1 auf einer T-Zelle bewirkt ein inhibitorisches Signal, wodurch die T-Zelle in allen Funktionen gehemmt wird [25]. Diese Hemmung bewirkt, dass auch bei Anwesenheit spezifischer zytotoxischer T-Zellen in der Tumormikroumgebung, die Tumorzellen nicht mehr eliminiert werden (siehe Abbildung 2) [24, 25]. Bemerkenswerterweise tritt dieser Effekt auch auf, wenn PD-L1 nicht von Tumorzellen selbst, sondern auch von Stromazellen (z. B. alternative aktivierte Makrophagen) exprimiert wird. Aus diesem Grund sind Krebserkrankungen, bei denen sich im Tumor eine hohe PD-L1-Expression findet, häufig mit einer schlechteren Prognose assoziiert [29, 30].

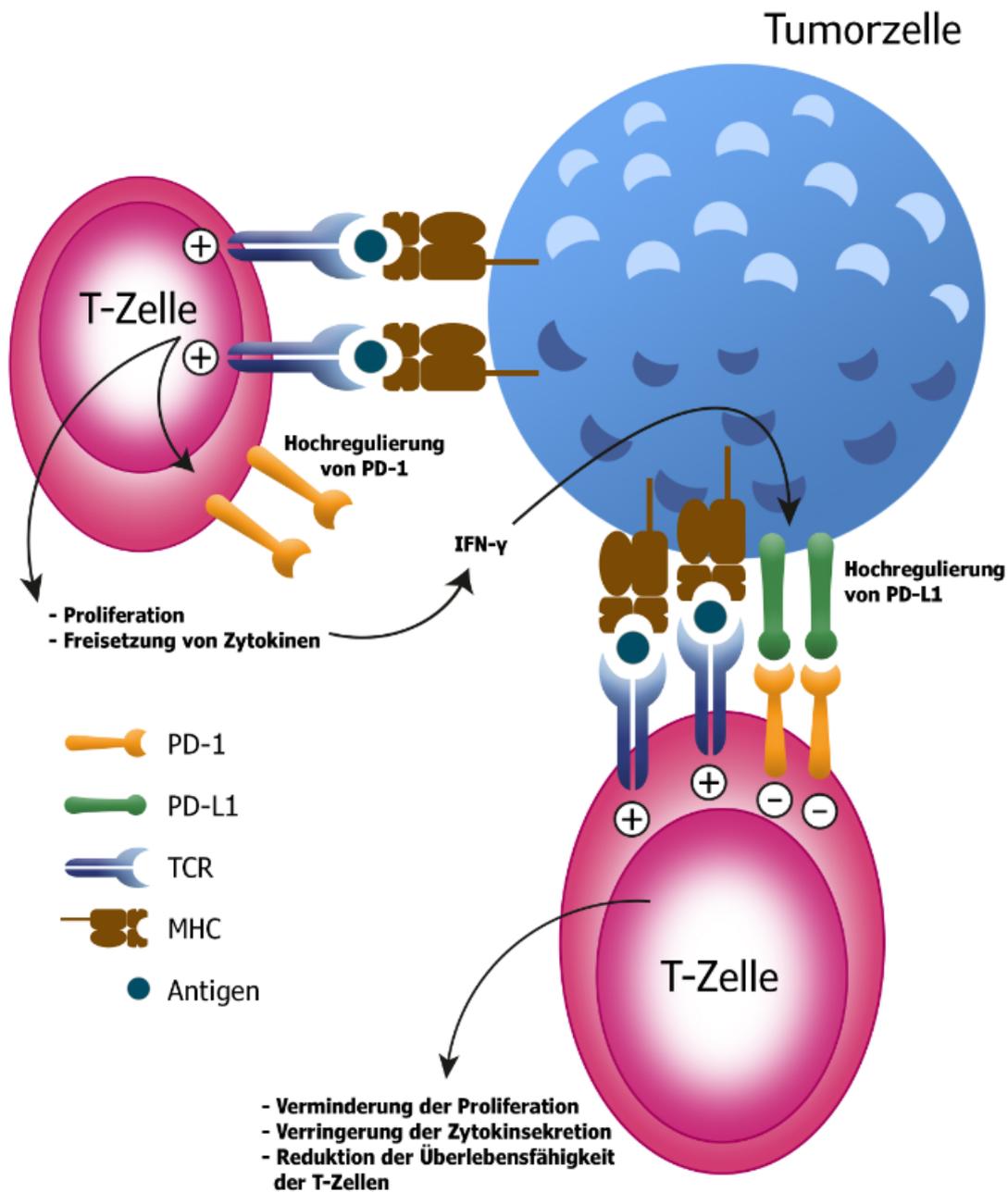


Abbildung 2: Immunsuppression über den PD-1/PD-L1 Signalweg

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

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

Modifiziert nach [5]

**Wirkmechanismus von Avelumab**

Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an PD-L1 bindet und somit die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 und B7.1 hemmt. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische Cluster of Differentiation (CD)8<sup>+</sup> T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab mittels ADCC eine NK-Zell-vermittelte direkte Tumorzelllyse induziert [1, 2, 31]. Avelumab ist der einzige anti-PD-L1 Antikörper, der sowohl den PD-1/PD-L1 Signalweg blockiert als auch die ADCC induziert [31].

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

Ein Ziel der Immunonkologie ist es, die Immun-Escape-Mechanismen von Tumoren zu verstehen, um diese therapeutisch zu überwinden, d. h. die körpereigene Immunabwehr zu initiieren, zu reaktivieren und/oder zu verstärken. Dabei darf es aber nicht zu einer unkontrollierten Entthemmung von Immunantworten kommen, durch die es zu ungehemmten Autoimmunreaktionen kommen könnte [9]. Avelumab bindet als anti-PD-L1 Antikörper an von den Tumor- und Tumorstromazellen exprimierten PD-L1, so dass die Interaktion zwischen PD-L1 und den von den T-Zellen exprimierten PD-1 Rezeptor blockiert wird [2, 32, 33]. Dadurch kommt es zu einer Reaktivierung der antitumoralen Immunantwort, was die T-Zell-Aktivität steigert und so zu einer erfolgreichen Abwehr der Tumoren führt (siehe Abbildung 3) [2, 24]. Nicht betroffen ist dabei die Interaktion von PD-1 mit PD-L2 [2, 26]. Dadurch kann PD-L2 seine wichtige Aufgabe bei der Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz weiterhin erfüllen [5]. In Maus-Tumormodellen wurde gezeigt, dass eine Inhibierung des immunsuppressiven PD-1/PD-L1 Immuncheckpoints durch Avelumab das Tumorstadium hemmt [34].

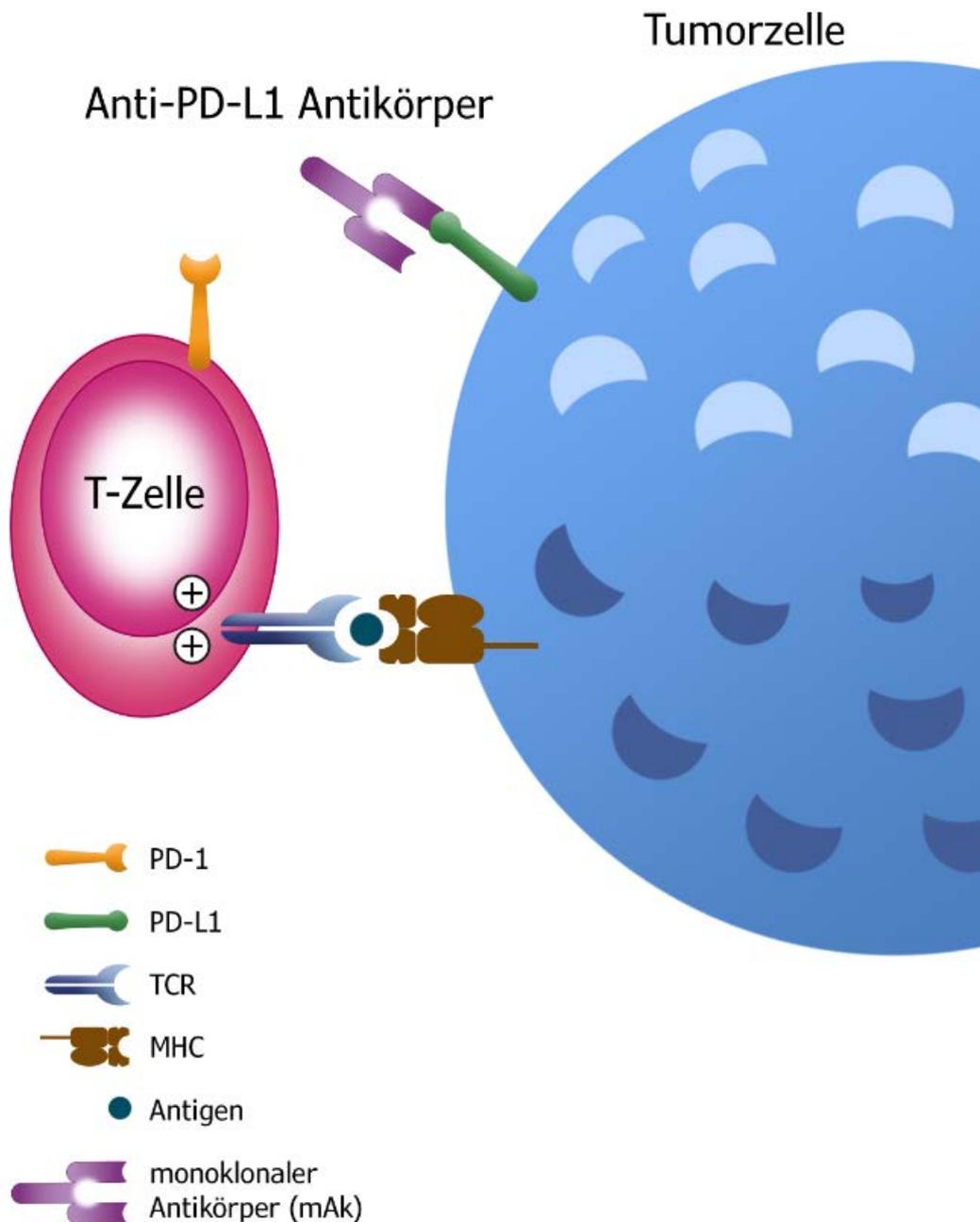


Abbildung 3: Wirkmechanismus von anti-PD-L1 Inhibitoren in Tumoren

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

Abkürzungen: MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; PD-1: Programmierter Zelltod-Rezeptor 1; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; TCR: T-Zell-Rezeptor.

Modifiziert nach [5]

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

Als IgG1-Antikörper mit einer nativen Fc-Region hat Avelumab das Potenzial, eine ADCC zu induzieren und somit, neben der erworbenen auch die angeborene Immunantwort zu stimulieren [2, 35]. Die Fähigkeit von Avelumab, die Apoptose von Tumorzellen über den ADCC-Mechanismus zu induzieren, wurde in mehreren humanen Tumorzelllinien evaluiert.

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

*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.*

### **Derzeitiger Zulassungsstatus**

Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt ist derzeit kein Wirkstoff zugelassen, der eine explizite Indikation zur Behandlung des Merkelzellkarzinoms aufweist.

Es liegen jedoch Daten einer einarmigen Phase-II-Studie aus dem Jahr 2016 mit 26 Patienten zur Wirksamkeit des PD-1 Inhibitors Pembrolizumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom als Erstlinienbehandlung vor. Die Objektive Ansprechrates lag in der Studie bei 56%. Während des 33-wöchigen Follow-up kam es bei nur 14% der Patienten mit einem Ansprechen zu einem Rezidiv [36]. Aufgrund dieser Daten hat die US-amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network Pembrolizumab in ihre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms aufgenommen [37]. Auch für den PD-1 Inhibitor Nivolumab gibt es vorläufige Daten zur Wirksamkeit beim metastasierten Merkelzellkarzinom. In einer Phase-I/II-Studie mit 25 Patienten lag die Objektive Ansprechrates in nicht vorbehandelten Patienten mit einem Merkelzellkarzinom bei 71%; bei Patienten, die mit ein oder zwei systemischen Therapien vorbehandelt waren, lag sie bei 63% [38]. Daher werden nachfolgend Pembrolizumab und Nivolumab, obgleich nicht in Deutschland zugelassen, als mögliche Behandlungsoption aufgezeigt (siehe Tabelle 2-3).

Ferner hat der G-BA in einem Beschluss aus dem Jahr 2011 das Zytostatikum Doxorubicin für den Off-Label-Use zur palliativen Therapie des disseminierten oder lokoregionär fortgeschrittenen und/oder inoperablen Merkelzellkarzinoms aufgeführt [39]. Des Weiteren werden in der Behandlungsrealität häufig Therapieregime angewendet, die für die Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC; Small-Cell Lung Cancer) zugelassen sind sowie Bleomycin, liposomales Doxorubicin und Taxane [40, 41]. Aus diesem Grund werden nachfolgend auch Doxorubicin, Bleomycin, liposomales Doxorubicin, Taxane und die für das SCLC zugelassenen Wirkstoffe aufgelistet (siehe Tabelle 2-3).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Leitlinien empfohlene Arzneimittel für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms (ohne Zulassung in Deutschland)<sup>a</sup>

Arzneimittel	Anwendungsgebiet <sup>b</sup>
<i>In der Entwicklung befindliche Arzneimittel zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms</i>	
Nivolumab <sup>c</sup> (Opdivo <sup>®</sup> ) L01XC17	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melanom [...]</li> <li>• Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [...]</li> <li>• Nierenzellkarzinom [...]</li> <li>• Klassisches Hodgkin-Lymphom [...]</li> <li>• Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs</li> <li>• Urothelkarzinom [...] [42].</li> </ul>
Pembrolizumab <sup>d</sup> (Keytruda <sup>®</sup> ) L01XC18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [...] als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms [...]</li> <li>• [...] als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] <math>\geq 50</math> %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen [...]</li> <li>• [...] zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq 1</math>%) nach vorheriger Chemotherapie [...]</li> <li>• [...] als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt [...] [43].</li> </ul>
<i>Arzneimittel mit einem Off-Label Beschluss des G-BA für das Merkelzellkarzinom</i>	
Doxorubicin (generisch) L01DB01	<p>G-BA Beschluss: Als Off-Label-Use zur palliativen Therapie des disseminierten oder lokoregionär fortgeschrittenen/inoperablen Merkelzellkarzinoms [39]</p> <p>Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)</li> <li>• [...] [44].</li> </ul>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel	Anwendungsgebiet <sup>b</sup>
<i>Arzneimittel zugelassen für die Behandlung eines SCLC<sup>e</sup></i>	
Carboplatin (generisch) L01XA02	[...] ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• kleinzellige Bronchialkarzinome</li> <li>• [...] [45].</li> </ul>
Cisplatin (generisch) L01XA01	[...] wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms</li> <li>• [...].</li> </ul> Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden [46].
Cyclophosphamid (generisch) L01AA01	[...] ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• kleinzelliges Bronchialkarzinom</li> <li>• [...] [47].</li> </ul>
Epirubicin (generisch) L01DB03	[...] ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• kleinzelliges Bronchialkarzinom</li> <li>• [...] [48].</li> </ul>
Etoposid (generisch) L01CB01	[...] ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kleinzelliges Bronchialkarzinom</li> <li>• [...] [49].</li> </ul>
Ifosfamid (Holoxan <sup>®</sup> ) L01AA06	[...] Kleinzelliges Bronchialkarzinom. Zur Kombinationschemotherapie. [...] [50].
Lomustin (generisch) L01AD02	[...] wird in Kombinationstherapie eingesetzt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• bei Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom) [51].</li> </ul>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel	Anwendungsgebiet <sup>b</sup>
Topotecan (generisch) L01XX17	<p>Als Monotherapie ist [...] angezeigt zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC), die für eine Wiederbehandlung mit dem in der Primärtherapie verwendeten Behandlungsschema nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)</li> </ul> <p>[...] [52].</p>
Vincristin (generisch) L01CA02	<p>[...] wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• soliden Tumoren, einschließlich [...], kleinzelligem Bronchialkarzinom</li> <li>• [...] [53].</li> </ul>
<i>Weitere empfohlene Arzneimittel<sup>f</sup></i>	
Bleomycin (generisch) L01DC01	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hodentumore (Nicht-Seminom und Seminom)</li> <li>• Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I–II) bei schlechter Prognose, fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III–IV)</li> <li>• Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohen Malignitätsgrad im Erwachsenenalter</li> <li>• Palliative intrapleurale Therapie maligner Pleuraergüsse</li> </ul> <p>Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet [54].</p>
Docetaxel (generisch) L01CD02	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brustkrebs [...]</li> <li>• Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]</li> <li>• Prostatakarzinom [...]</li> <li>• Adenokarzinom des Magens [...]</li> <li>• Kopf-Hals-Karzinome [...] [55].</li> </ul>
Liposomales Doxorubicin (generisch) L01DB01	<p>[...] wird in Kombination mit Cyclophosphamid angewendet bei der First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen [56].</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel	Anwendungsgebiet <sup>b</sup>
Paclitaxel (generisch) L01CD01	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovarialkarzinom [...]</li> <li>• Mammakarzinom [...]</li> <li>• Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]</li> <li>• AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom [...] [57].</li> </ul>
<p>a: Empfohlen in der deutschen S2k-Kurzleitlinie sowie der europäischen EADO-EDF-EORTC- und/oder der US-amerikanischen NCCN-Leitlinie [37, 40, 41].</p> <p>b: Wörtlich aus Fachinformation übernommen.</p> <p>c: Vorläufige Daten einer Phase-I/II-Studie zeigen eine Objektive Ansprechrate von 71% bei nicht vorbehandelten und 63% bei vorbehandelten Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom [38].</p> <p>d: Daten einer einarmigen Phase-II-Studie zeigen eine Objektive Ansprechrate von 56% bei der Erstlinientherapie von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom [36].</p> <p>e: Für die Behandlung des SCLC ist auch Doxorubicin zugelassen. Da dieses schon unter dem Punkt „Arzneimittel mit einem Off-Label-Beschluss des G-BA für das Merkelzellkarzinom“ dargestellt wurde, wird es an dieser Stelle nicht noch einmal aufgeführt.</p> <p>f: Empfohlen von der deutschen S2k-Kurzleitlinie zum Merkelzellkarzinom [40].</p> <p>Abkürzungen: ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; EADO: European Association of Dermato-Oncology; EDF: European Dermatology Forum; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HL: Hodgkin-Lymphom; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TPS: Tumor Proportion Score.</p>	

## Wirkmechanismen der für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms eingesetzten Arzneimittel

### *PD-1 Antikörper*

#### *Nivolumab*

Nivolumab ist ein humaner, monoklonaler Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper. Durch seine Bindung an PD-1 wird die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. PD-L1 und PD-L2 werden auf Antigen-präsentierenden Zellen, von Tumorzellen oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert. Durch die Hemmung der Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2 erhöht Nivolumab die Aktivität der T-Zellen und dadurch die Tumorabwehrreaktion [42].

Im Gegensatz zu Avelumab bindet Nivolumab nicht an PD-L1, sondern an den PD-1 Rezeptor. Des Weiteren weist Nivolumab als IgG4-Antikörper ein geringeres Potenzial auf, eine ADCC auszulösen [58, 59].

#### *Pembrolizumab*

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper aus der Wirkstoffklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren, der an den PD-1 Rezeptor bindet. Pembrolizumab steigert die Aktivität von T-Zellen, indem es die Interaktion zwischen dem PD-1 Rezeptor und PD-L1 und PD-L2 hemmt [43].

Im Gegensatz zu Avelumab bindet Pembrolizumab nicht an PD-L1, sondern an den PD-1 Rezeptor. Des Weiteren weist Pembrolizumab als IgG4-Antikörper ein geringeres Potenzial auf, eine ADCC auszulösen [58, 59].

### ***Zytotoxische Chemotherapeutika***

Zytostatika wirken tumorunspezifisch auf sich proliferierende Körperzellen. Sie hemmen entweder das Zellwachstum oder die Zellteilung oder führen zum Absterben der Zellen [60, 61].

#### *Doxorubicin*

Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das zur Gruppe der Anthrazyklinantibiotika gehört. Es ist unmittelbar zytostatisch wirksam und benötigt keine metabolische Aktivierung. Der exakte antineoplastische Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Es wird allgemein angenommen, dass Doxorubicin durch seine Fähigkeit die Desoxyribonukleinsäure (DNA; Desoxyribonucleic Acid) zu binden, die für die DNA-Replikation und -Transkription notwendigen Enzyme hemmt und somit den Zellzyklus blockiert. Weitere mögliche Wirkmechanismen sind die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung sowie die Hemmung der Topoisomerase II-Aktivität [44, 62].

#### *Carboplatin*

Carboplatin ist ein Platinderivat, das in seiner antineoplastischen Wirkweise dem Wirkstoff Cisplatin ähnelt. Durch Vernetzungen zwischen und innerhalb der DNA-Stränge hemmt Carboplatin die DNA-Replikation. Dadurch wird der Zellstoffwechsel des Tumors behindert und es kommt zur Apoptose und Nekrose der Zellen [45, 63].

#### *Cisplatin*

Cisplatin ist ein Zytostatikum, dessen Zytotoxizität auf der Bindung an die DNA-Basen beruht. Dies führt zu einer Vernetzung der DNA-Stränge und demzufolge zu einer Hemmung der DNA-Synthese. Auch die Synthese von Proteinen und Ribonukleinsäuren (RNA; Ribonucleic Acid) wird in geringem Maße durch Cisplatin gehemmt [46].

#### *Cyclophosphamid*

Cyclophosphamid, ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, wird vorwiegend in der Leber enzymatisch zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, welches mit seinem Tautomer Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Durch gleichermaßen spontane und enzymatische Transformationen der Tautomere entstehen aktive und inaktive Metaboliten. Die Zytotoxizität entsteht durch alkylierende Metaboliten. Die Alkylierung führt zu Strangbrüchen und Quervernetzungen der DNA-Stränge oder zwischen DNA-Strängen und Proteinen [47].

#### *Epirubicin*

Epirubicin ist ein Stereoisomer des Anthrazyklinantibiotikums Doxorubicin. Wie bei Doxorubicin ist die genaue antitumorale Wirkungsweise nicht abschließend geklärt. Es wird angenommen, dass die zytotoxische Wirkung auf der DNA-Interkalation und somit auf der

Komplexbildung mit DNA-Basenpaaren beruht. Dadurch werden die DNA- und RNA-Synthese gehemmt. Darüber hinaus scheint die Interkalation mit dem Topoisomerase-DNA-„Cleavable Complex“ zu interferieren. Ferner werden die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung oder die Chelatbildung mit Metallionen als mögliche Wirkmechanismen diskutiert [48].

#### *Etoposid*

Etoposid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Podophyllotoxin-Derivate. Seine zelltötende Wirkung basiert auf der Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und/oder der intrazellulären Bildung freier Radikale und dadurch induzierten Brüchen in den DNA-Einzel- und Doppelsträngen. In hohen Konzentrationen bewirkt Etoposid auch die Apoptose von ruhenden Zellen [49].

#### *Ifosfamid*

Ifosfamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, das in der Leber enzymatisch zu 4-Hydroxyfosfamid und Isoaldophosphamid aktiviert wird. Isoaldophosphamid zerfällt spontan in Acrolin und in das zelltoxische Isophosphamid-Lost, das durch Alkylierung der DNA zu Quervernetzungen und Strangbrüchen im Erbgut führt [50].

#### *Lomustin*

Lomustin, ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien, ist ein Nitrosoharnstoffderivat, das unter physiologischen Bedingungen in ein Alkylisocyanat und ein Alkyldiazohydroxid zerfällt. Letzteres bewirkt eine Alkylierung der DNA-Basen und führt somit durch DNA-Zwischenstrangvernetzungen zur Hemmung der Transkription [51].

#### *Topotecan*

Das Zytostatikum Topotecan hemmt das Enzym Topoisomerase I, welche an der Replikation der DNA beteiligt ist. Die Topoisomerase I hat die Aufgabe, die Torsionsspannung der sich vorwärts bewegenden Replikationsgabel aufzulösen. Topotecan bildet zusammen mit den DNA-Strängen und der Topoisomerase I einen stabilen Komplex. Daraufhin kann die DNA-Polymerase die Replikation nicht fortführen und es kommt zu proteinassoziierten Brüchen in den DNA-Einzelsträngen [52, 64].

#### *Vincristin*

Vincristin ist ein Zytostatikum, das aus dem Immergrügewächs *Vinca rosea* L. gewonnen wird und zur Gruppe der Vincaalkaloide gehört. Während der Metaphase bindet Vincristin an das Protein Tubulin und behindert dadurch die Zellteilung. Dies geschieht, indem einerseits die Ausbildung von Mikrotubuli verhindert und andererseits auch die Depolarisation bestehender Mikrotubuli ausgelöst wird. Darüber hinaus kann Vincristin auch auf weitere zelluläre Mechanismen, wie z. B. die RNA- und DNA-Synthese, zyklische Adenosinmonophosphate, die Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Calciumionen-Transport-Adenosintriphosphatasen Einfluss nehmen [53].

### *Bleomycin*

Bleomycin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Antibiotika. Es wird angenommen, dass Bleomycin die Replikation von Säugerzellen hemmt. Seine zytotoxische Wirkung entfaltet es durch eine spezifische Bindung an die DNA, wodurch es zu Einzelstrangbrüchen und in höheren Konzentrationen auch zu Doppelstrangbrüchen kommt [54].

### *Docetaxel*

Docetaxel ist ein Zytostatikum mit antineoplastischem Effekt aus der Gruppe der Taxane. Die Wirkung von Docetaxel beruht auf der vermehrten Polymerisation von Tubulin zu festen Mikrotubuli. Zudem wird die Depolymerisation gehemmt, wodurch das freie Tubulin deutlich abnimmt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl der Protofilamente der Mikrotubuli [55].

### *Liposomales Doxorubicin*

Liposomales Doxorubicin beinhaltet das wirksame Element Doxorubicin-Hydrochlorid, ein zytotoxisches Anthrazyklinantibiotikum [56]. Der Wirkmechanismus von liposomalen Doxorubicin ist analog zu dem von Doxorubicin [44, 56, 62].

### *Paclitaxel*

Paclitaxel ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Taxane mit antimikrotubulärer Wirkung. Paclitaxel fördert die Zusammenlagerung und Stabilisierung der Mikrotubuli, indem es ihre Depolymerisation hemmt. Dadurch wird die normale dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes gehemmt, welches für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Darüber hinaus induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose [57].

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 beruhen auf dem Wortlaut der Fachinformation von Bavencio<sup>®</sup> (Stand: September 2017) [1].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bavencio<sup>®</sup> bei der Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne oder mit Vorbehandlung im metastasierten Setting wurden in verschiedenen Teilen der Zulassungsstudie untersucht. Aus diesem Grund wird das Anwendungsgebiet im vorliegenden Dossier in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:

1. Patienten ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting (Kodierung A)
2. Patienten mit Vorbehandlung im metastasierten Setting (Kodierung B)

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

## 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

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.

Die administrativen Angaben zum Produkt Avelumab (Abschnitt 2.1.1) stammen aus der deutschen Fachinformation von Bavencio<sup>®</sup> (Stand: September 2017) und aus den Zulassungsunterlagen von Merck Serono Europe Limited.

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

Informationen zu den Wirkmechanismen anderer Arzneimittel (Abschnitt 2.1.2) basieren auf den jeweiligen Fachinformationen sowie auf verfügbarer Fachliteratur. Darüber hinaus wurden die Beschlüsse vom G-BA zum „Off-Label-Use“ berücksichtigt.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, stammen aus der deutschen Fachinformation Bavencio<sup>®</sup> (Stand: September 2017).

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu

einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Bavencio<sup>®</sup>. Stand: September 2017.
- [2] Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, Heery CR, Gulley JL, Tsang KY, et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. *Cancer immunology research*. 2015;3(10):1148-57. Epub 2015/05/28.
- [3] Nagaya T, Nakamura Y, Sato K, Harada T, Choyke PL, Hodge JW, et al. Near infrared photoimmunotherapy with avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody. *Oncotarget*. 2017. Epub 2016/10/08.
- [4] Merck KGaA. Avelumab: Immunonkologie: den Krebs aus seinem Versteck holen 2016 [Zugriffsdatum: 12.07.2017]. Verfügbar unter: <http://www.magazin.emerck/de/Innovation/Immunonkologie/Avelumab.html>.
- [5] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American journal of clinical oncology*. 2016;39(1):98-106. Epub 2015/11/13.
- [6] Finn OJ. *Cancer immunology*. *The New England journal of medicine*. 2008;358(25):2704-15. Epub 2008/06/21.
- [7] Gadola SD. Einführung in das Immunsystem. In: Peter H-H, Pichler WJ, Müller-Ladner U, Hrsg. *Klinische Immunologie*: Urban & Fischer; 2012.
- [8] Chaplin DD. 1. Overview of the human immune response. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S430-5. Epub 2006/02/04.
- [9] Chen DS, Mellman I. *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*. *Immunity*. 2013;39(1):1-10. Epub 2013/07/31.
- [10] Becker CJ. Tumor-Immunologie – Immun-Escape-Mechanismen Immuntherapie. *Journal des Westdeutschen Tumorzentrums WTZ Essen*. 2015;2:9-12.
- [11] Ferguson TA, Choi J, Green DR. Armed response: how dying cells influence T-cell functions. *Immunological reviews*. 2011;241(1):77-88. Epub 2011/04/15.
- [12] Lee SK, Gasser S. The role of natural killer cells in cancer therapy. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2010;2:380-91. Epub 2009/12/29.
- [13] Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nature reviews Cancer*. 2016;16(1):7-19. Epub 2015/12/24.
- [14] Janeway CA, Travers P., Walport M, et al. Part I: An Introduction to Immunobiology and Innate Immunity. Chapter 1: Basic Concepts in Immunology. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease 5th edition*. New York: Garland Science; 2001.
- [15] Strome SE, Sausville EA, Mann D. A mechanistic perspective of monoclonal antibodies in cancer therapy beyond target-related effects. *The oncologist*. 2007;12(9):1084-95. Epub 2007/10/05.
- [16] Iannello A, Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer metastasis reviews*. 2005;24(4):487-99. Epub 2006/01/13.
- [17] Seidel UJ, Schlegel P, Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies. *Frontiers in immunology*. 2013;4:76. Epub 2013/04/02.

- [18] Dahan R, Sega E, Engelhardt J, Selby M, Korman AJ, Ravetch JV. FcγR3 Modulate the Anti-tumor Activity of Antibodies Targeting the PD-1/PD-L1 Axis. *Cancer cell*. 2015;28(3):285-95. Epub 2015/09/17.
- [19] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2012;12(4):252-64. Epub 2012/03/23.
- [20] Markov OV, Mironova NL, Vlasov VV, Zenkova MA. Molecular and Cellular Mechanisms of Antitumor Immune Response Activation by Dendritic Cells. *Acta naturae*. 2016;8(3):17-30. Epub 2016/11/01.
- [21] Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(4):235-47. Epub 2016/03/12.
- [22] Suzuki S, Ishida T, Yoshikawa K, Ueda R. Current status of immunotherapy. *Japanese journal of clinical oncology*. 2016;46(3):191-203. Epub 2016/01/29.
- [23] Santarpia M, Karachaliou N. Tumor immune microenvironment characterization and response to anti-PD-1 therapy. *Cancer biology & medicine*. 2015;12(2):74-8. Epub 2015/07/16.
- [24] Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2012;1(8):1223-5. Epub 2012/12/18.
- [25] Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(24):6580-7. Epub 2012/10/23.
- [26] Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1374-85. Epub 2016/09/07.
- [27] He J, Hu Y, Hu M, Li B. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific reports*. 2015;5:13110. Epub 2015/08/19.
- [28] Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, Kagohara LT, Lubner BS, Wang H, et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. *Cancer immunology research*. 2013;1(1):54-63. Epub 2014/01/15.
- [29] Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 2010;116(7):1757-66. Epub 2010/02/10.
- [30] Wang A, Wang HY, Liu Y, Zhao MC, Zhang HJ, Lu ZY, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(4):450-6. Epub 2015/02/16.
- [31] Fujii R, Friedman ER, Richards J, Tsang KY, Heery CR, Schlom J, et al. Enhanced killing of chordoma cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity employing the novel anti-PD-L1 antibody avelumab. *Oncotarget*. 2016;7(23):33498-511. Epub 2016/05/14.
- [32] 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. Epub 2012/06/05.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [33] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321-30. Epub 2017/01/20.
- [34] Vandeveer AJ, Fallon JK, Tighe R, Sabzevari H, Schlom J, Greiner JW. Systemic Immunotherapy of Non-Muscle Invasive Mouse Bladder Cancer with Avelumab, an Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor. *Cancer immunology research*. 2016;4(5):452-62. Epub 2016/02/28.
- [35] Hamilton G, Rath B. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert opinion on biological therapy*. 2017;17(4):515-23. Epub 2017/03/10.
- [36] Nghiem PT, Bhatia S, Lipsos EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(26):2542-52. Epub 2016/04/20.
- [37] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma - Version I.2017 - October 3 2016.
- [38] Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, De Boer JP, Kudchadkar RR, et al. CT074 - Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *AACR Annual Meeting*. 2017.
- [39] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung [1199 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom. 2011.
- [40] Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012. 2012.
- [41] Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvey J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. *European consensus-based interdisciplinary guideline*. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396-403. Epub 2015/08/11.
- [42] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Opdivo<sup>®</sup>. Stand: Juni 2017.
- [43] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Keytruda<sup>®</sup>. Stand: Juni 2017.
- [44] TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva<sup>®</sup>. Stand: Mai 2016.
- [45] onkovis GmbH. Fachinformation Carboplatin onkovis. Stand: November 2016.
- [46] TEVA GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva<sup>®</sup>. Stand: Mai 2016.
- [47] Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan. Stand: Januar 2015.
- [48] onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis. Stand: Mai 2014.
- [49] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Etopophos<sup>®</sup>. Stand: September 2015.
- [50] Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan. Stand: Januar 2015.
- [51] medac. Fachinformation Cecenu<sup>®</sup>. Stand: Dezember 2016.
- [52] medac. Fachinformation Topotecan medac. Stand: Januar 2016.
- [53] TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA<sup>®</sup>. Stand: März 2016.
- [54] medac. Fachinformation Bleomedac<sup>®</sup>. Stand April 2015.
- [55] Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Docetaxel Hospira. Stand: Juni 2016.
- [56] TEVA B.V. Fachinformation Myocet. Stand: Januar 2015.
- [57] Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira. Stand: November 2016.
- [58] Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *British journal of cancer*. 2015;112(9):1421-7. Epub 2015/04/10.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [59] Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. *Clinical therapeutics*. 2015;37(4):764-82. Epub 2015/04/01.
- [60] Breithaupt H. Chemotherapie maligner Tumoren. In: Rietbrock N, Staib H, Loew D, Hrsg. *Klinische Pharmakologie - Ein Leitfaden für die Praxis*: Steinkopff Verlag Darmstadt; 1994. S. 255-62.
- [61] Debatin K-M. Zellzyklus und Apoptose. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram C, Hrsg. *Die Onkologie - Teil 1: Epidemiologie, Pathogenese, Grundprinzipien der Therapie*: Springer-Verlag; 2004. S. 175-92.
- [62] Bendalis GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis. Stand: Mai 2014.
- [63] de Sousa GF, Wlodarczyk SR, Gisele M. Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;50(4):693-701.
- [64] Culman J. Zytostatika (onkologische Erkrankungen). In: Herdegen T, Böhm R, Culman J, Gohlke P, Luippold G, Wäzig V, Hrsg. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*: Georg Thieme Verlag KG; 2013. S. 529-48.