

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab (Bavencio[®])

Merck Serono GmbH
und
Pfizer Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
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	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen RCC in der Erstlinie	16
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der ADCC.....	9
Abbildung 2: Immunsuppression über den PD-1/PD-L1-Signalweg.....	11
Abbildung 3: Wirkmechanismus von anti-PD-L1-Inhibitoren in Tumoren.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AXL	Rezeptortyrosinkinase AXL (Tyrosine-Protein Kinase Receptor AXL)
B7.1	Lymphozyten-Aktivierungsantigen CD80
CD	Cluster of Differentiation
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
c-MET	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Hepatocyte Growth Factor Receptor)
CSF-1	Monozytenkolonien-stimulierender Faktor 1-Rezeptor (Colony Stimulating Factor 1)
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Fc γ	Kristallisierbares Fragment Gamma (Fragment Crystallizable Gamma)
FKBP	FK-506 Binding Protein-12
FLT1	Fms-Like Tyrosine Kinase 1
FLT3	Fms Like Tyrosine Kinase 3 Receptor
IFN- α	Interferon-alpha
IFN- α -2a	Interferon-alpha-2a
IFN- γ	Interferon-gamma
IgG/G1/G4	Immunoglobulin G/G1/G4
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
KDR	Kinase Insert Domain Receptor
mAk	Monoklonaler Antikörper
MCC	Merkelzellkarzinom (Merkel-Cell Carcinoma)
MER	Protoonkogen Rezeptortyrosinkinase MER (Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase MER)
MHC-I/-II	Haupthistokompatibilitätskomplex I oder II (Major Histocompatibility Complex)
mRCC	Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
NZK	Nierenzellkarzinom
PD-1	Programmierter-Zelltod-Protein 1 (Programmed Cell Death Protein 1)
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PD-L1/PD-L2	Programmierter-Zelltod-Ligand 1 oder 2 (Programmed Cell Death Ligand 1 or 2)
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)
RET	Rezeptortyrosinkinase Ret (RET Proto-Oncogene Receptor)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TYRO3	Rezeptortyrosinkinase TYRO3 (Tyrosine-Protein Kinase Receptor TYRO3)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR-1/-2/-3	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 1, 2 oder 3 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avelumab
Handelsname:	Bavencio®
ATC-Code:	L01XC31
Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Avelumab ist ein intravenös verabreichter, humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen den PD-L1 (Programmierten-Zelltod-Liganden 1; Programmed Cell Death Ligand 1) gerichtet ist. Avelumab ist in Europa zugelassen zur Anwendung als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom und in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [1]. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (Programmierter-Zelltod-Protein 1; Programmed cell death protein 1) und B7.1 (Lymphozyten-Aktivierungsantigen Cluster of Differentiation [CD]80). Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische T-Zellen (CD8+ T-Zellen) aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt [2] und so die spezifische Immunreaktionen gegen das Nierenzellkarzinom verstärkt [2-4]. Der Wirkstoff Avelumab wird in einer Zusammenarbeit der pharmazeutischen Unternehmen Merck und Pfizer entwickelt [5].

Tumorbekämpfung durch das Immunsystem

Eine der Hauptaufgaben des Immunsystems ist die Unterscheidung von körperfremden und körpereigenen Stoffen [6]. 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 [7, 8]. 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 [9].

Bereits seit Jahrzehnten ist bekannt, dass auch Tumore immunogen sind, d. h. sie induzieren Immunantworten, welche im optimalen Fall den entstehenden Tumor zerstören [10]. 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 [11]. Bei der spezifischen, erworbenen Immunabwehr von entarteten Zellen spielen T-Zellen eine zentrale Rolle [10].

Damit eine spezifische, erworbene antitumorale Immunantwort zu einer wirksamen Vernichtung der Krebszellen führt, müssen verschiedene aufeinanderfolgende und sich wiederholende Prozesse stattfinden [10]. 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 [10, 12]. Die dadurch freigesetzten Tumorantigene werden von dendritischen Zellen aufgenommen und enzymatisch zerlegt. Mit Hilfe des Haupthistokompatibilitätskomplexes I (MHC; Major Histocompatibility Complex) und MHC-II präsentieren die dendritischen Zellen im nächsten Schritt den naiven T-Zellen die aufgenommenen Tumorantigene. Erkennt eine T-Zelle das Antigen mit Hilfe des sogenannten T-Zell-Rezeptors, kommt es zur Prägung (Priming). Dies bedeutet, dass es zur Aktivierung und Proliferation der T-Zellen und somit zur Induktion einer gegen das tumorspezifische Antigen gerichteten Immunantwort kommt. Im weiteren Verlauf wandern die aktivierten T-Zellen zum Tumor und infiltrieren diesen. Die T-Zellen erkennen die entarteten Zellen und binden spezifisch an das Antigen der Tumorzelle und zerstören diese daraufhin. Die absterbenden Tumorzellen setzen weitere Antigene frei, woraufhin der Prozess von vorne beginnt und die Immunantwort weiter verstärkt wird [10].

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 (natürliche Killerzellen; NK-Zellen) Zellen. Angeborene und erworbene Immunantworten stehen in enger Beziehung zueinander und verstärken sich gegenseitig [13-15]. 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 [13]. Das Erkennen von Tumorzellen wird über inhibitorische und aktivierende rezeptorvermittelte Signale reguliert [13, 14]. Dadurch sind die NK-Zellen in der Lage, gesunde Körperzellen von infizierten bzw. entarteten Zellen zu differenzieren und letztere zu eliminieren (siehe Abbildung 1) [14]. Ein potenter Aktivator von NK-Zellen ist der kristallisierbare Fragment Gamma (Fc γ ; Fragment Crystallizable Gamma)-Rezeptor III vom Isotyp A (auch Cluster of Differentiation [CD]16 genannt), der auf der Oberfläche bestimmter NK-Zellen exprimiert wird und für die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC; Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) verantwortlich ist (siehe Abbildung 1) [14, 16]. Die ADCC ist ein Mechanismus des Immunsystems, bei dem antikörperbeladene Zielzellen zerstört werden. Der

Fc γ -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 zytotoxische Granula frei, welche die Lyse der Tumorzelle auslösen [2, 17, 18]. Zu den Zellen mit einem Fc γ -Rezeptor gehören neben den NK-Zellen auch Makrophagen und neutrophile Granulozyten [17, 19]. Die Fähigkeit von IgG-Antikörpern, eine ADCC auszulösen, hängt dabei von ihrem Isotyp ab. IgG1-Antikörper haben eine starke Affinität zu Fc γ -Rezeptoren vom Subtyp IIIA und können die ADCC, im Vergleich zu anderen IgG-Subtypen, am stärksten stimulieren [16].

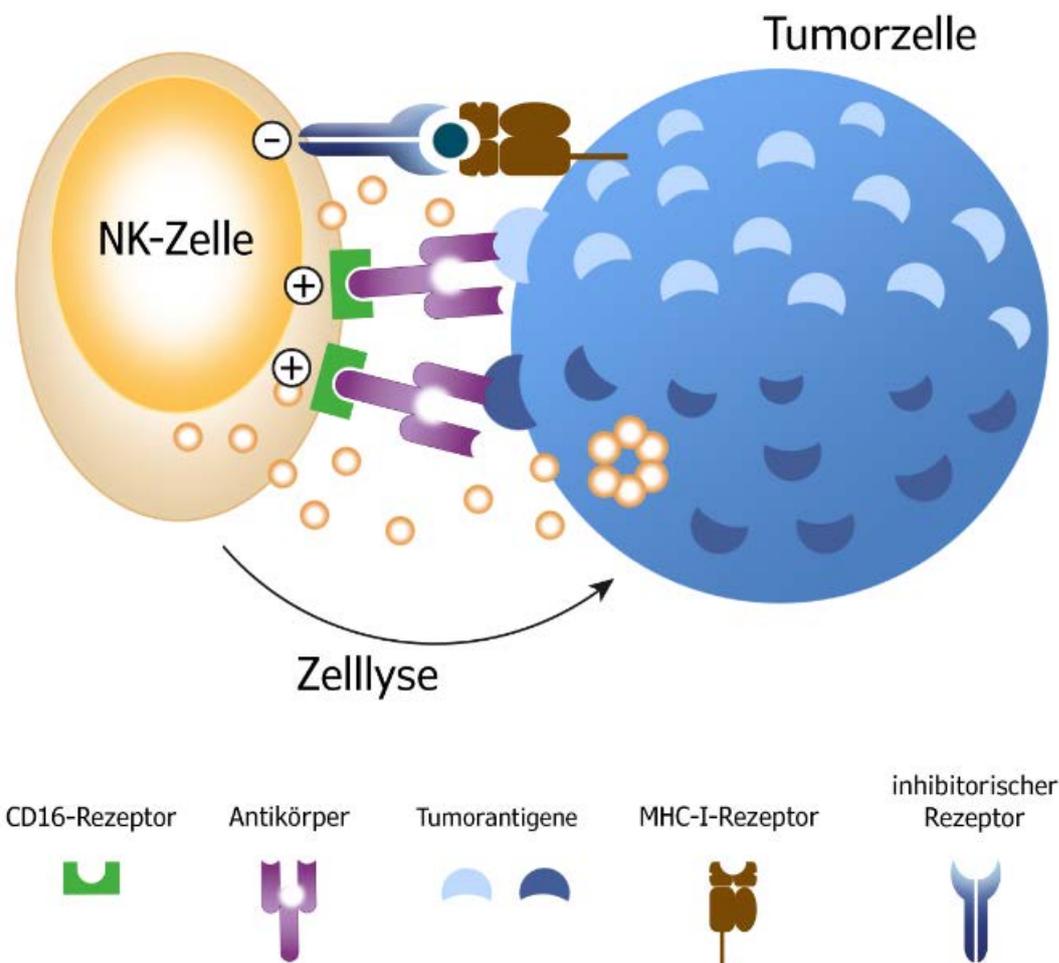


Abbildung 1: Schematische Darstellung der ADCC

Modifiziert nach [14]

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

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

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 [10].

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 [20, 21]. 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 [22, 23]. Darüber hinaus können sie bei der Abwehr von Pathogenen helfen sowie die Entstehung von Autoimmunreaktionen oder Kollateralschäden an gesunden Geweben verhindern [20, 24, 25]. Ein bedeutender inhibitorischer Immuncheckpoint ist die Interaktion der Liganden PD-L1 oder PD-L2 (Programmierter-Zelltod-Ligand 1 oder 2; Programmed Cell Death Ligand 1 or 2) mit dem Rezeptor PD-1, welcher auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen exprimiert wird [6, 22, 26]. Zusätzlich kann PD-L1 auch mit anderen Proteinen, wie dem Rezeptor B7.1, interagieren, wodurch eine immunsuppressive Reaktion weiter verstärkt wird [26]. PD-L1 ist auf einer Reihe von Immunzellen wie B-Zellen, dendritischen Zellen und Makrophagen zu finden [26]. Im Laufe der Tumorentwicklung erwerben häufig auch Tumorzellen die Fähigkeit PD-L1 auf der Zelloberfläche zu exprimieren [26, 27]. PD-L2 kommt vorwiegend auf dendritischen Zellen und Monozyten vor und wird von Tumoren weitaus seltener exprimiert als PD-L1. 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 [26]. Diese Hemmung bewirkt, dass auch bei Anwesenheit spezifischer zytotoxischer T-Zellen in der Tumormikroumgebung, die Tumorzellen nicht mehr eliminiert werden (siehe Abbildung 2) [25, 26]. 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 [28].

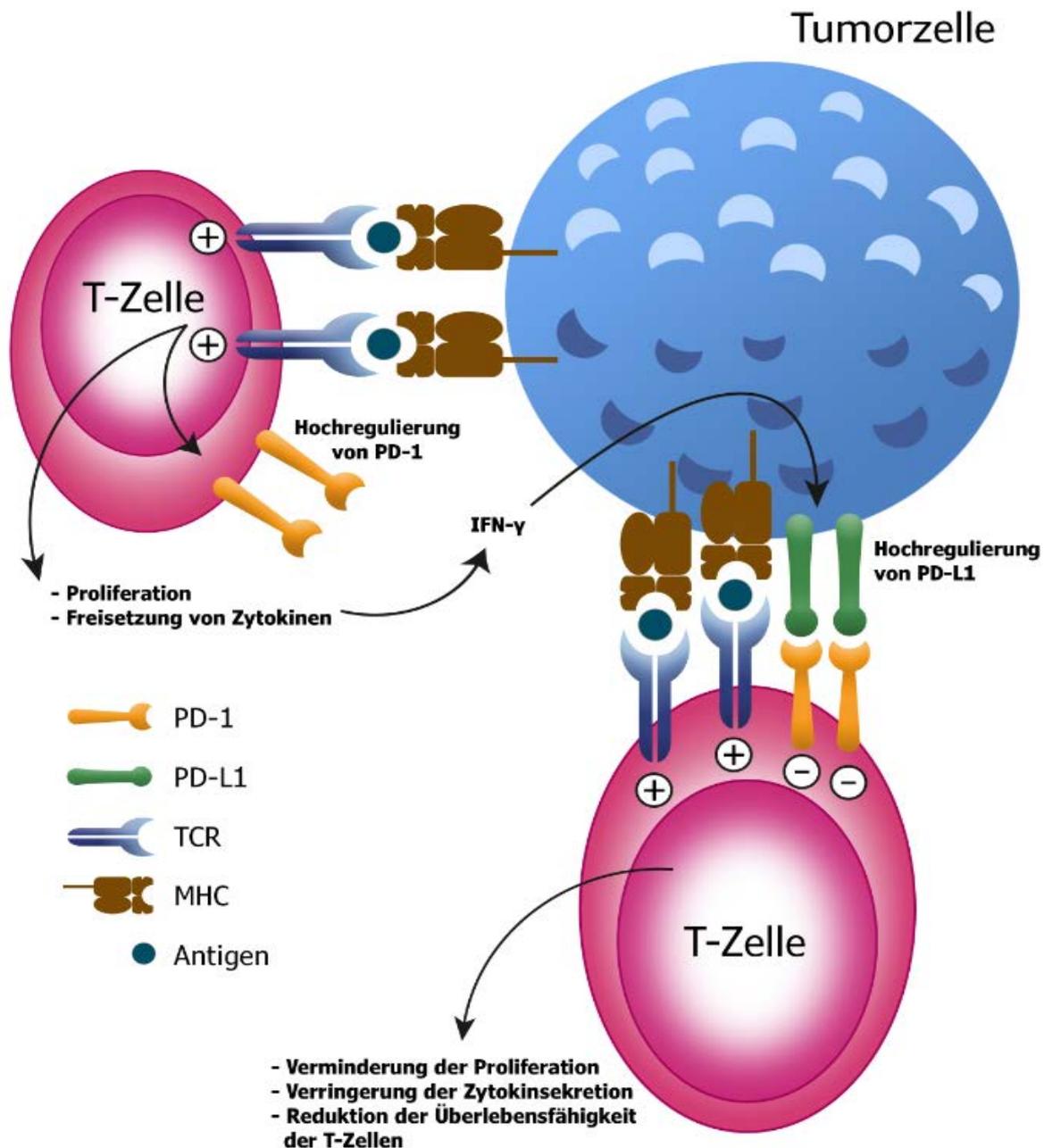


Abbildung 2: Immunsuppression über den PD-1/PD-L1-Signalweg

Modifiziert nach [6]

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

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

Wirkmechanismus von Avelumab

Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an PD-L1 bindet und somit die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 und B7.1 hemmt. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf CD8⁺ 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, 29]. Avelumab ist der einzige anti-PD-L1-Antikörper, der sowohl den PD-1/PD-L1-Signalweg blockiert als auch die ADCC induziert [29].

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 [10]. 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, 30, 31]. Dadurch kommt es zu einer Reaktivierung der antitumoralen Immunantwort, was die T-Zell-Aktivität steigert und so zu einer erfolgreichen Abwehr der Tumore führt (siehe Abbildung 3) [2, 25]. Nicht betroffen ist dabei die Interaktion von PD-1 mit PD-L2 [2, 27]. Dadurch kann PD-L2 seine wichtige Aufgabe bei der Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz weiterhin erfüllen [6]. In Maus-Tumormodellen wurde gezeigt, dass eine Inhibierung des immunsuppressiven PD-1/PD-L1-Immuncheckpoints durch Avelumab das Tumorwachstum hemmt [32].

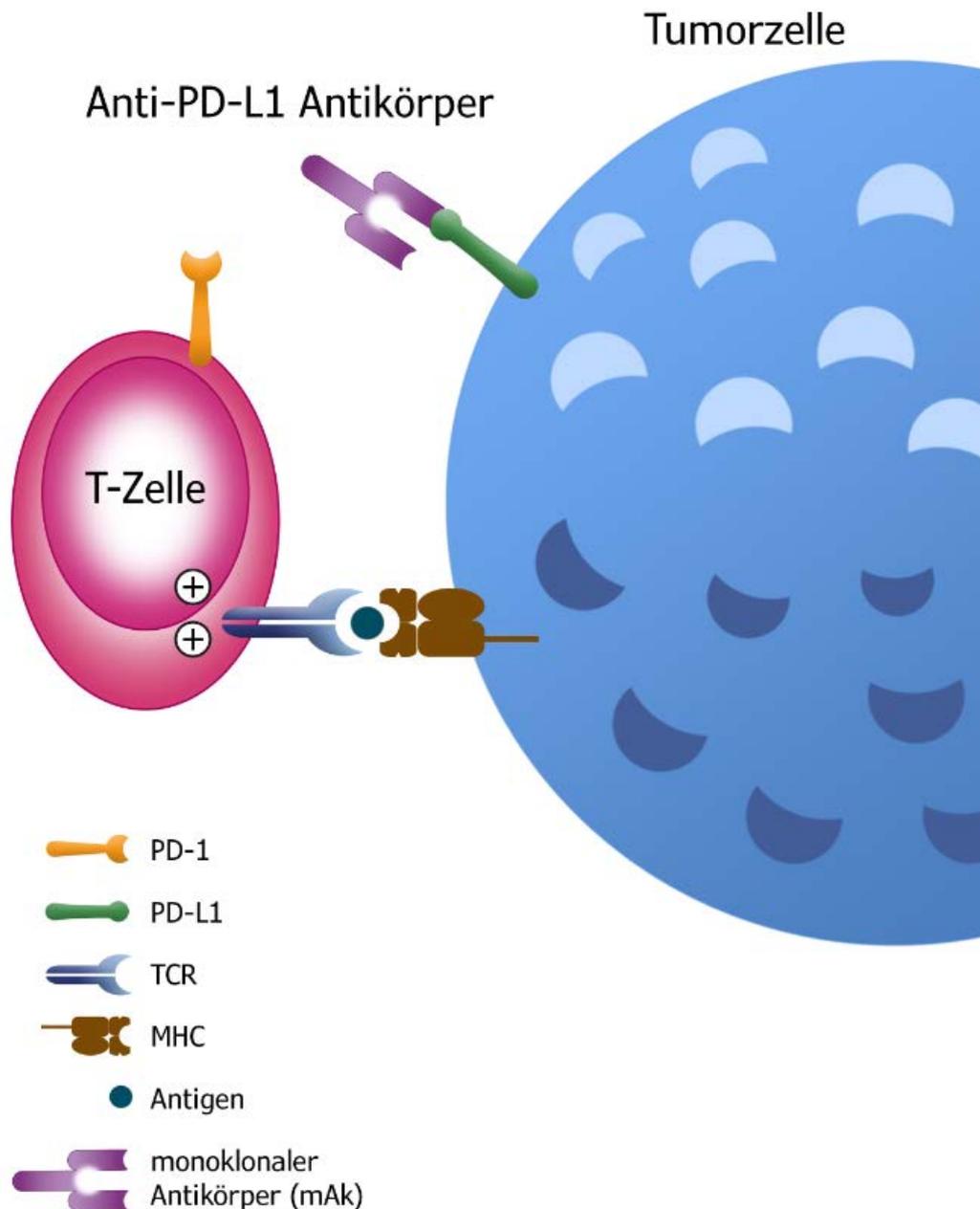


Abbildung 3: Wirkmechanismus von anti-PD-L1-Inhibitoren in Tumoren

Modifiziert nach [6]

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

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

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, 33]. 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 Tumorzelllyse 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].

Wirkmechanismus von Axitinib

Axitinib ist ein potenter und hochselektiver Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der VEGFR-Typen 1, 2 und 3. Dies wurde in Untersuchungen zur Rezeptorbindung und in zellbasierten Assays gezeigt [34, 35]. Aufgrund seiner Selektivität für die genannten Rezeptoren wird Axitinib zu den TKI der zweiten Generation gerechnet [34, 36].

Die Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF; Vascular Endothelial Growth Factor)-vermittelte Angiogenese spielt beim Nierenzellkarzinom eine wichtige Rolle. Axitinib bindet an die VEGF-Rezeptoren, wodurch über eine Hemmung dieser Rezeptoren letztendlich das Tumorzellwachstum und die Tumorausbreitung herabreguliert bzw. blockiert werden [34, 37-41]. Im Rahmen von experimentellen Tumormodellen einschließlich Nierenzellkarzinommodellen, wurde gezeigt, dass Axitinib eine Verzögerung des Tumorwachstums und eine Hemmung der Metastasenbildung bewirkt [35].

Komplementäre Wirkmechanismen von Avelumab und Axitinib

Das Nierenzellkarzinom ist ein stark vaskularisierter Tumor. Das Von Hippel Lindau Tumorsuppressor Gen ist beim Nierenzellkarzinom häufig inaktiviert, was zu einer Überexpression des Hypoxie-induzierten Faktors-1 α und -2 α und seiner nachgelagerten Ziele, einschließlich des VEGF führt [42-44]. Durch die Überexpression von VEGF wird in den Tumoren die Neubildung (Neo-Angiogenese) abnormaler Blutgefäße verstärkt. Abnorme Gefäße tragen dazu bei, dass eine krebsfördernde Tumormikroumgebung entsteht, die durch Hypoxie und einen niedrigen pH-Wert gekennzeichnet ist. Zusätzlich wird dadurch das Eindringen von zytotoxischen Medikamenten und Immunzellen in den Tumor erschwert [44-46]. Anti-VEGF-Wirkstoffe hemmen die Neo-Angiogenese und normalisieren abnormale Blutgefäße in Tumoren, was die Infiltration von Immunzellen und Krebsmedikamenten verbessert und die Wirksamkeit einer Immuntherapie erhöhen kann [44]. Zusätzlich wird die die Neubildung abnormaler Blutgefäße gehemmt [46].

Erste Therapieerfolge mit Immuntherapien wurden bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom durch die Behandlung mit hochdosiertem Interleukin-2 oder Interferon- α (IFN- α) gezeigt [47]. Der Einsatz der modernen Immuncheckpoint-Inhibitoren, wie Antikörper gegen PD-1 und PD-L1, zeigt die Weiterentwicklung des immuntherapeutischen Ansatzes beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

Aufgrund der Stimulation des Immunsystems durch Avelumab sowie der Hemmung der VEGF-vermittelten Immunsuppression und der Angiogenese durch Axitinib ergab sich die Rationale, die beiden Wirkstoffe in Kombination einzusetzen. Basierend auf den komplementären Wirkmechanismen wird erwartet, dass die Kombination eines PD-L1-Inhibitors mit einem VEGFR-Inhibitor sich als wirksame Therapie bei einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom zeigt und die Wirksamkeit gegenüber den Einzelsubstanzen erhöht ist. Erste Ergebnisse für die Kombination Avelumab und Axitinib aus einer Phase-Ib-Studie waren bezüglich der Antitumoraktivität erfolgversprechend [48].

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.

Chemotherapeutika sind bei der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms nicht wirksam [49] und in Deutschland besteht auch keine Zulassung für ein Chemotherapeutikum zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in der Erstlinie. Zytokintherapien wie Interleukin-2 bzw. IFN- α sind zwar in Deutschland für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen [50, 51], jedoch mittlerweile in der Klinik als alleinige Therapie kaum mehr von Bedeutung [40].

Die Therapie des nicht vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms konzentriert sich derzeit auf die folgenden Wirkmechanismen [49, 52]:

- Hemmung von Rezeptortyrosinkinasen (inkl. VEGFR): Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib
- Hemmung des VEGF-Signalwegs durch monoklonale Antikörper: Bevacizumab
- Hemmung des mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Signalwegs: Temsirolimus
- Immuncheckpoint-Inhibitoren: Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab

In der nachfolgenden Tabelle 2-3 sind die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms aufgeführt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen RCC in der Erstlinie

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet ^a
Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)	
Cabozantinib (Cabometyx TM) L01XE26 [53]	CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC): - bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1 ^b)
Pazopanib (Votrient [®]) L01XE11 [54]	Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.
Sunitinib (Sutent [®]) L01XE04 [55]	Sutent wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
Tivozanib (Fotivda) L01XE34 [56]	Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.
Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren	
Temsirolimus (Torisel [®]) L01XE09 [57]	Torisel ist angezeigt zur first-line-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 ^c).
Zytokine	
Aldesleukin (Proleukin ^{®S}) L03A C01 [50]	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. ^d
Interferon-alpha (Roferon ^{®-A}) L03AB04 [51]	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: [...] - Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom. [...].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet ^a
Monoklonaler Antikörper	
Bevacizumab (Avastin [®]) in Kombination mit IFN- α -2a L01XC07 [58]	Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet.
Nivolumab (Opdivo [®]) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy [®]) L01XC17; L01XC11 [59, 60]	OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).
Pembrolizumab (Keytruda [®]) in Kombination mit Axitinib L01XC18 [61]	KEYTRUDA ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
<p>a: Wörtlich aus Fachinformation übernommen.</p> <p>b: gemäß der Prognose-Risikofaktoren nach IMDC</p> <p>c: weniger als ein Jahr von der ersten Diagnose eines RCC bis zur Randomisierung, Karnofsky-Performance-Status 60 oder 70, Hämoglobin weniger als die untere Grenze des Normwertes, korrigierter Calciumwert von mehr als 10 mg/dl, Lactatdehydrogenase mehr als das 1,5-Fache der oberen Grenze des Normwertes, mehr als ein von Metastasen befallenes Organ</p> <p>d: Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr* - Metastatischer Befall in mehr als einem Organ - Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie. <p>Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden.</p> <p>*ECOG-Performance-Status: 0 = normale Aktivität, 1 = Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich (im Sitzen), 2 = bettlägerig weniger als 50% der Wachphasen, 3 = bettlägerig mehr als 50% der Wachphasen, eingeschränkte Selbstversorgung, 4 = komplett auf Hilfe angewiesen, keine Selbstversorgung.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IFN-α-2a: Interferon-alpha-2a; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; mRCC: Metastasiertes Nierenzellkarzinom; mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin; NZK: Nierenzellkarzinom; RCC: Nierenzellkarzinom; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor.</p>	

Wirkmechanismen der für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassenen Arzneimittel in Deutschland

Tyrosinkinaseinhibitoren

Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Multi-Target-Tyrosinkinaseinhibitor (Multi-TKI), der mehrere Rezeptortyrosinkinasen hemmt, welche am Tumorwachstum, der Angiogenese, dem pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenzen und der Entwicklung von Metastasen beteiligt sind. Für Cabozantinib wurde die Inhibition von Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (c-MET; Hepatocyte Growth Factor Receptor) und VEGF-

Rezeptoren gezeigt, sowie unter anderem von den Rezeptortyrosinkinasen AXL, TYRO3 und MER. Cabozantinib hemmt somit neben dem Signalweg der VEGF-Rezeptoren auch die Aktivität der c-MET und AXL, die beispielsweise bei der Invasion, Metastasierung und Entstehung von Resistenzen gegenüber herkömmlichen TKI beteiligt sind. In Tumormodellen führt Cabozantinib zur Unterbrechung der Angiogenese in Tumorgeweben, einer Hemmung des Tumorwachstums, zu einer Tumorregression sowie zu einer Hemmung der Metastasenbildung [53, 62].

Pazopanib

Pazopanib ist ein Multi-TKI, der die Rezeptoren von VEGFR-1, -2 und -3, Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)- α und - β und Tyrosinkinase KIT (c-KIT) inhibiert. Durch die kompetitive Hemmung der Bindung von Adenosintriphosphat (ATP), wird die ATP-induzierte Aktivierung dieser Rezeptoren verhindert [63]. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Pazopanib dosisabhängig die ligandeninduzierte Autophosphorylierung von VEGFR-2-, PDGFR- β - und der c-KIT-Rezeptoren hemmt. In verschiedenen Tiermodellen konnte eine Hemmung der Angiogenese gezeigt werden und in Transplantationstumoren eine Hemmung des Tumorwachstums. Die Antitumoraktivität besteht daher unter anderem durch die Hemmung der Angiogenese, welche die Bildung von neuen Blutgefäßen im Tumor verhindert. Zusätzlich könnte Pazopanib seine Antitumoraktivität, unabhängig von seiner inhibitorischen Wirkung auf die Angiogenese, durch die direkte Hemmung des Tumorwachstums entfalten [63].

Sunitinib

Sunitinib ist ein Inhibitor von diversen Rezeptortyrosinkinasen, die bei der Angiogenese, dem Tumorwachstum und der Entwicklung von Metastasen eine Rolle spielen [55]. Sunitinib inhibiert PDGFR- α und - β , VEGFR 1-3, c-KIT, den fms like tyrosine kinase 3-Rezeptor (FLT3), Monozytenkolonien-stimulierender Faktor 1-Rezeptor (CSF-1; Colony Stimulating Factor 1) und den Rezeptortyrosinkinase Ret (RET; RET Proto-Oncogene Receptor)-Rezeptor. Sunitinib demonstrierte eine zeit- und dosisabhängige Antitumoraktivität in Mäusen. In verschiedenen Transplantationstumoren konnte eine Hemmung des Wachstums gezeigt werden [55, 64].

Tivozanib

Tivozanib gehört ebenfalls zu den Proteinkinase-Inhibitoren und inhibiert selektiv VEGFR-1, -2 und -3 sowie c-KIT. Tivozanib hemmt in vitro VEGF-induzierte Reaktionen, beispielsweise die durch VEGF-Liganden induzierte Phosphorylierung von VEGFR-1, -2 und -3 sowie die Proliferation humaner Endothelzellen. Durch die Inhibition von VEGFR hemmt Tivozanib die Angiogenese und die Gefäßpermeabilität in Tumorgewebe [56].

mTOR-Inhibitoren

Temsirolimus

Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von mTOR. mTOR ist an der Steuerung der Zellteilung maßgeblich beteiligt. Temsirolimus bindet an das intrazelluläre Protein FKBP-12

(FK-506 Binding Protein-12) und bildet mit diesem einen Komplex, der an mTOR bindet. Durch diese Bindung wird die Aktivität von mTOR gehemmt, sowie die nachfolgenden Signalkaskaden und letztendlich das Zellwachstum und die Proliferation. Zusätzlich zur Regulation des Zellzyklus ist mTOR in der Regulation des angiogenen Faktors VEGF beteiligt. VEGF spielt eine zentrale Rolle bei der Vaskulogenese und Angiogenese. Temsirolimus kann durch die Erniedrigung der Spiegel von VEGF die Entwicklung von Blutgefäßen beeinträchtigen [57].

Zytokine

Interleukin-2

Interleukin-2 ist ein Zytokin und wird beispielsweise als Aldesleukin, ein rekombinantes menschliches Interleukin-2, verabreicht. Die Wirkung von Aldesleukin ist immunregulatorisch und verursacht in vivo dosisabhängig vielfältige immunologische Effekte. In Maustumormodellen wurde für Aldesleukin gezeigt, dass sowohl das Wachstum als auch die Ausbreitung von Tumoren inhibiert werden kann. Der genaue Mechanismus der Antitumoraktivität von Aldesleukin ist nicht genau geklärt [50].

Interferon-alpha (IFN- α)

IFN- α gehört ebenfalls zu den Zytokinen und wird beispielsweise als rekombinantes Interferon-alpha-2a (IFN- α -2a) verabreicht. Der genaue Mechanismus der Antitumoraktivität von IFN- α -2a ist nicht vollständig bekannt. Es wird von Veränderungen in menschlichen Tumorzellen unter der Therapie mit IFN- α -2a berichtet. In vitro wurde eine antiproliferative Wirkung gegen eine Vielzahl menschlicher Tumore beobachtet. In vivo ist der wachstumshemmende Effekt bei den getesteten Tumoren unterschiedlich stark ausgeprägt [51].

Monoklonale Antikörper

Bevacizumab

Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF bindet. VEGF ist ein Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese. Durch Bevacizumab wird die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, FLT1 (=VEGFR-1) und KDR (=VEGFR-2), auf der Oberfläche von Endothelzellen gehemmt. Die Blockade von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird [58].

Nivolumab

Nivolumab ist ein humaner, monoklonaler Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper, der an PD-1 bindet. 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PD-L2 erhöht Nivolumab die Aktivität der T-Zellen und dadurch die Tumorabwehrreaktion [59].

Ipilimumab

Ipilimumab ist ein vollständiger humaner anti-CTLA-4-Antikörper. CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4) ist wesentlich an der Regulation der T-Zell-Aktivität beteiligt. Ipilimumab blockiert das durch CTLA-4 induzierte inhibitorische Signal auf T-Zellen. Dadurch wird die Anzahl der tumorreaktiven T-Effektorzellen erhöht, welche den Tumor direkt angreifen können. Durch die CTLA-4-Blockade, welche die regulatorische T-Zell-Funktion reduziert, kann zusätzlich die Anti-Tumor-Immunantwort erhöht werden. Ipilimumab kann durch selektive Depletion das Verhältnis von intratumoralen T-Effektorzellen zu regulatorischen T-Zellen in der Tumorumgebung erhöhen. Dies kann das Absterben von Tumorzellen unterstützen [60].

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Dadurch verstärkt Pembrolizumab die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor [61].

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^a
Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1). ^b	Nein	24.10.2019	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Aufgrund des Umfangs des Abschnitts 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird dieser hier nicht mit angegeben. Der Inhalt des Abschnitts 5.1 ist der Fachinformation von BAVENCIO zu entnehmen. Abkürzungen: RCC: Nierenzellkarzinom.			

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[®] (Stand: September 2019) [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
BAVENCIO wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.	18.09.2017
Abkürzungen: MCC: Merkelzellkarzinom.	

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-5 beruhen auf dem Wortlaut der Fachinformation von Bavencio[®] (Stand: September 2019) [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

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

Informationen zu den Wirkmechanismen anderer Arzneimittel (Abschnitt 2.1.2) basieren auf den jeweiligen Fachinformationen sowie auf verfügbarer Fachliteratur.

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio® (Avelumab). Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 30.10.2019]
2. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, Heery CR, Gulley JL, Tsang KY, et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. *Cancer Immunology Research*. 2015;3(10):1148-57.
3. Vaishampayan UN, Schöffski P, Ravaud A, Borel C, Song T, Guenther S, et al. Abstract 877P: First-line (1L) or second-line (2L) avelumab monotherapy in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) enrolled in the phase Ib JAVELIN solid tumor trial. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl_8):viii303-viii31.
4. 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.
5. Merck KGaA. BAVENCIO® (Avelumab) plus INLYTA® (Axitinib) zeigen in Phase-III-Studie signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. 2019. Verfügbar unter: <https://www.merckgroup.com/de/news/positive-phase-III-studie-bavencio-plus-inlyta-11-09-2018.html>. [Zugriff am: 01.10.2019]
6. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106.
7. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2704-15.
8. Gadola SD. Einführung in das Immunsystem. In: Peter H-H, Pichler WJ, Müller-Ladner U, (Hrsg.). *Klinische Immunologie*: Urban & Fischer; 2012.
9. Chaplin DD. 1. Overview of the human immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S430-5.
10. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
11. Becker CJ. Tumor-Immunologie – Immun-Escape-Mechanismen Immuntherapie. *Journal des Westdeutschen Tumorzentrums WTZ Essen*. 2015;2:9-12.
12. Ferguson TA, Choi J, Green DR. Armed response: how dying cells influence T-cell functions. *Immunol Rev*. 2011;241(1):77-88.
13. Lee SK, Gasser S. The role of natural killer cells in cancer therapy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2010;2:380-91.
14. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(1):7-19.
15. 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.
16. Strome SE, Sausville EA, Mann D. A mechanistic perspective of monoclonal antibodies in cancer therapy beyond target-related effects. *Oncologist*. 2007;12(9):1084-95.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Iannello A, Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24(4):487-99.
18. Seidel UJ, Schlegel P, Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies. *Front Immunol.* 2013;4:76.
19. Dahan R, Segal E, Engelhardt J, Selby M, Korman AJ, Ravetch JV. FcγRs Modulate the Anti-tumor Activity of Antibodies Targeting the PD-1/PD-L1 Axis. *Cancer Cell.* 2015;28(3):285-95.
20. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
21. 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.
22. Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(4):235-47.
23. Suzuki S, Ishida T, Yoshikawa K, Ueda R. Current status of immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(3):191-203.
24. Santarpià M, Karachaliou N. Tumor immune microenvironment characterization and response to anti-PD-1 therapy. *Cancer Biol Med.* 2015;12(2):74-8.
25. Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2012;1(8):1223-5.
26. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res.* 2012;18(24):6580-7.
27. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374-85.
28. Thompson RH, Dong H, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Chevillet JC, et al. PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(6):1757-61.
29. 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.
30. 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. *New Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54.
31. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321-30.
32. Vandeveer AJ, Fallon JK, Tighe R, Sabzevari H, Schlom J, Greiner JW. Systemic Immunotherapy of Non-Muscle Invasive Mouse Bladder Cancer with Avelumab, an Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(5):452-62.
33. Hamilton G, Rath B. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(4):515-23.
34. Escudier B, Gore M. Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs R D.* 2011;11(2):113-26.

35. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, Hallin ME, Wickman GR, Amundson K, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res.* 2008;14(22):7272-83.
36. Stukalin I, Alimohamed N, Heng DY. Contemporary Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Oncol Rev.* 2016;10(1):295.
37. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1028-43.
38. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(8):579-91.
39. Kondo K, Kim WY, Lechpammer M, Kaelin WG, Jr. Inhibition of HIF2alpha is sufficient to suppress pVHL-defective tumor growth. *PLoS Biol.* 2003;1(3):439-44.
40. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(35):5601-8.
41. Nicol D, Hii SI, Walsh M, Teh B, Thompson L, Kennett C, et al. Vascular endothelial growth factor expression is increased in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997;157(4):1482-6.
42. Haase VH. The VHL tumor suppressor: master regulator of HIF. *Curr Pharm Des.* 2009;15(33):3895-903.
43. Atkins MB, Tannir NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2018;70:127-37.
44. Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2018;15:325-40.
45. Perier A, Fregni G, Wittnebel S, Gad S, Allard M, Gervois N, et al. Mutations of the von Hippel–Lindau gene confer increased susceptibility to natural killer cells of clear-cell renal cell carcinoma. *Oncogene.* 2011;30:2622–32.
46. Brodaczewska KK, Szczylik C, Kieda C. Immune consequences of anti-angiogenic therapy in renal cell carcinoma. *Contemporary oncology (Poznan, Poland).* 2018;22(1A):14-22.
47. Wierecky J, Muller MR, Wirths S, Halder-Oehler E, Dorfel D, Schmidt SM, et al. Immunologic and clinical responses after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells in metastatic renal cancer patients. *Cancer Res.* 2006;66(11):5910-8.
48. Choueiri TK, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Martignoni M, Nathan P, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *The Lancet Oncology.* 2018;19(4):451-60.
49. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2 (AWMF-Registernummer: 043/017OL). 2017. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=85&type=0>. [Zugriff am: 01.10.2019]
50. Clinigen Healthcare B.V. Fachinformation Proleukin®S (Aldesleukin). Stand: Mai 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
51. Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon®-A (Interferon alfa-2a). Stand: Juni 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

52. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guideline on Renal Cell Carcinoma. 2019. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#11>. [Zugriff am: 16.10.2019]
53. Ipsen Pharma. Fachinformation Cabometyx™ 20 mg, 40 mg, 60 mg Filmtabletten (Cabozantinib). Stand: November 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 01.10.2019]
54. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votrient® 200 mg und 400 mg Filmtabletten (Pazopanib). Stand: Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
55. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Sutent® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln (Sunitinib). Stand: Februar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
56. EUSA Pharma (Netherlands) B.V. Fachinformation Fotivda 890 Mikrogramm/-1.340 Mikrogramm Hartkapseln (Tivozanib). Stand: Februar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 01.10.2019]
57. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (Temsirolimus). Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
58. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin® (Bevacizumab). Stand: April 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
59. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 01.10.2019]
60. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ipilimumab). Stand: Februar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
61. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: September. 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
62. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(12):2298-308.
63. Miyamoto S, Hanashi A, Ishikawa A, Kakutani S, Kinoshita Y, Sato Y. Drug review: Pazopanib. *Jap J Clin Oncol.* 2018;48(6):503-13.
64. Le Tourneau C, Raymond E, Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(2):341-8.