

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq[®])

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.09.2019

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	28
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	28
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	29
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	30
2.4 Referenzliste für Modul 2	30

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: Rezeptoren und zugehörige Liganden, die im Krebsimmunzyklus an der Inaktivierung der CTC beteiligt sind.....	9
Tabelle 2-4: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel.....	22
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	28
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	29

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach (7))	8
Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach (20))	10
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Atezolizumab: Blockierte Bindung zwischen PD-L1 und PD-1 sowie zwischen PD-L1 und B7.1 bei unbeeinflusster Bindung von PD-L2 an PD-1 (eigene Abbildung nach (8))	11
Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach (20))	12
Abbildung 5: Rationale der Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab (eigene Abbildung nach (7, 68))	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
APC	Antigen-präsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin Triphosphat
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase
CD4 /-8 /-28	Cluster of Differentiation 4 /-8 /-28
CHO	Chinesische Hamster Ovarien
CTC	Zytotoxische T-Zelle (Cytotoxic T-Cell)
CTLs	Zytotoxische T-Lymphozyten (Cytotoxic T-Lymphocyte)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ERK	Extracellular Signal-regulated Kinases
FAS	Todesrezeptor Fas, löst nach Ligandenbindung Apoptose der betreffenden Zelle aus
FASL	FAS-Ligand
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgG1	Immunglobulin G1
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MDSC	Myeloid-derived Suppressor Cell
MEK	MAPK/ERK Kinase
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
NF- κ B	Transkriptionsfaktor: Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1 (-L2)	Programmed Death-Ligand 1 (-Ligand 2)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
Rezeptor B7.1	Peripheres Membranprotein auf aktivierten antigen-präsentierenden Zellen, auch CD80 genannt
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
ROS1	C-Ros Oncogene 1
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
UC	Urothelkarzinom
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

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:	Atezolizumab
Handelsname:	Tecentriq®
ATC-Code:	L01XC32

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
11306050	EU/1/17/1220/001	Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1.200 mg Atezolizumab, entsprechend einer Konzentration von 60 mg/ml vor Verdünnung	Packung mit 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.

Lungenkarzinome entstehen in einem komplexen, stufenförmigen Prozess durch die Akkumulation veränderter Moleküle und die Deregulation von Signalübertragungswegen auf der Basis genetischer Aberrationen. Das Lungenkarzinom gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen (1). Trotz der Fortschritte mit neuen zielgerichteten Behandlungen sind die Überlebensraten von Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) im Stadium IV niedrig. Patienten, die zielgerichtet behandelt werden, entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Resistenzen gegen diese Therapien und stellen so ebenfalls eine medizinische Herausforderung dar (2).

Die Strategie, therapeutische Konzepte auf mehrere Wirkmechanismen zu stützen, ist eine wichtige Option, um ein längeres Ansprechen und ein besseres Gesamtüberleben für NSCLC-Patienten zu erreichen. Bisher zur Anwendung gebrachte platinbasierte Chemotherapien können wegen ihrer Toxizität nicht über einen längeren Zeitraum als 4 – 6 Zyklen angewendet werden (1). Insofern stellen modernere Therapieoptionen mit der Möglichkeit einer Erhaltungstherapie (Maintenance-Therapie) eine bedeutende Ergänzung dar. Eine häufig genutzte Therapieoption ist die Kombinationschemotherapie aus Carboplatin mit Paclitaxel. Diese Therapie wird in den gängigen Leitlinien für NSCLC-Patienten mit gutem Allgemeinzustand und ohne aktivierende Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Mutationen oder ALK-/ROS1-Translokationen in der palliativen Erstlinientherapie in Kombination mit oder ohne Bevacizumab als Therapiestandard empfohlen (1, 3–5). Die Studie IMpower150 vergleicht die Wirkung einer Vierfach-Kombination aus Krebsimmuntherapie (anti-PD-L1), einer antiangiogenen Therapie und der Kombinationschemotherapie Carboplatin plus Paclitaxel gegenüber der Dreifach-Kombination einer antiangiogenen Therapie mit Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin plus Paclitaxel.

Wirkmechanismus von Atezolizumab

Atezolizumab (Tecentriq®) ist der erste für die klinische Tumorthherapie verfügbare monoklonale Antikörper gegen den Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). Atezolizumab zählt zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren, die bei der Behandlung verschiedener Tumorentitäten zunehmend an Bedeutung gewinnen. Im Gegensatz zur herkömmlichen Chemotherapie oder auch der gezielten Therapie ist der Wirkstoff bei der Checkpoint-Inhibition nicht selbst der Effektor, sondern er unterstützt die körpereigene Abwehr gegen die durch zytotoxische T-Lymphozyten (Cytotoxic T-Lymphocytes, CTLs) als „fremd“ erkannten Tumorzellen. Der humanisierte Immunglobulin-G1 (IgG1)-Antikörper Atezolizumab blockiert zwei inhibitorische Checkpoints, die an der Suppression der körpereigenen Abwehr gegen Tumorzellen beteiligt sind: Die Verbindung zwischen dem Liganden PD-L1 und dem Rezeptor Programmed Death 1 (PD-1) einerseits und zwischen dem Liganden PD-L1 und dem Rezeptor B7.1 andererseits (6). Beide Checkpoints spielen eine wichtige Rolle im Krebsimmunzyklus, der im Folgenden beschrieben wird.

Krebsimmunzyklus

Unter dem Begriff Krebsimmunzyklus werden verschiedene Mechanismen zusammengefasst, mit deren Hilfe das Immunsystem Krebszellen erkennt, angreift und vernichtet. In diesem Prozess sind insbesondere folgende Schritte relevant (7, 8): Die Aktivierung des Immunsystems bzw. der T-Zellen zur Krebsabwehr (Priming, Schritte 1 – 3 in Abbildung 1), die Infiltration des Tumors durch die aktivierten T-Zellen (Schritte 4 – 5 in Abbildung 1) sowie die Erkennung und Zerstörung der Tumorzellen durch die CTLs (Schritte 6 – 7 in Abbildung 1).

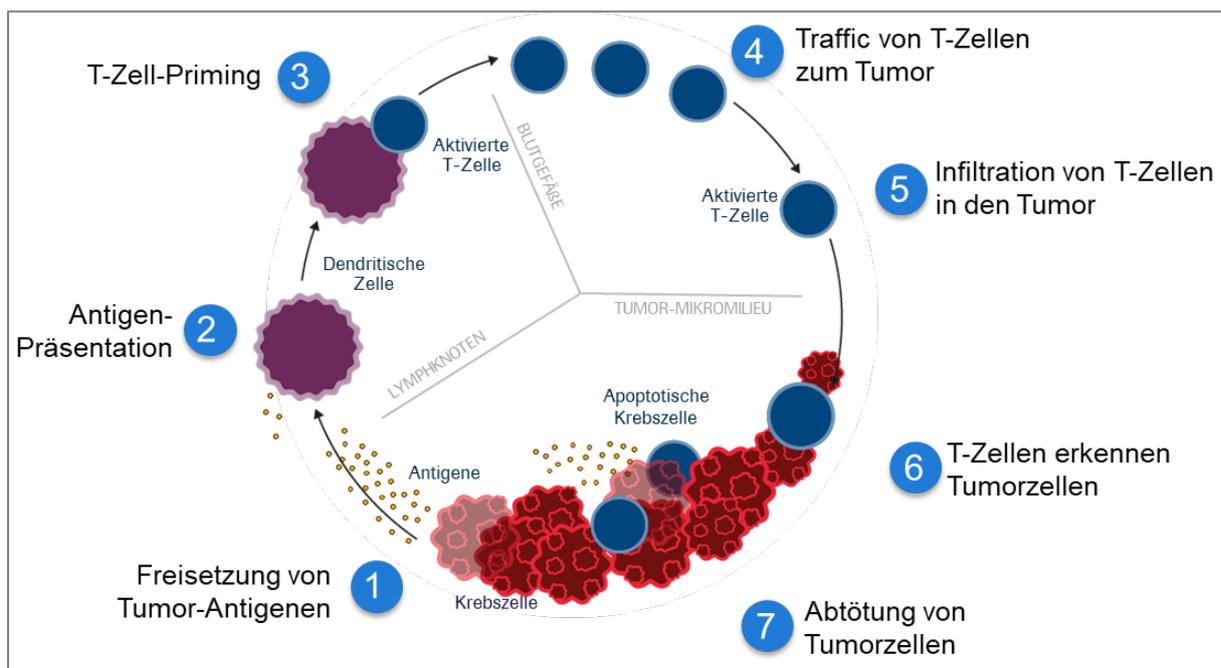


Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach (7))

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Innerhalb des Krebsimmunzyklus spielen folgende Prozesse für den Wirkmechanismus von Atezolizumab die wichtigste Rolle:

PD-L1-vermittelte Inaktivierung von zytotoxischen T-Zellen (Cytotoxic T-Cells, CTC)

Tumore verfügen über unterschiedliche Mechanismen, mit denen durch Veränderungen der Tumorzellen selbst oder der Tumorumgebung die körpereigenen Abwehrreaktionen des Krebsimmunzyklus unterdrückt werden (9–13). Der Tumor entzieht sich somit dem Zerstörungsmechanismus des Immunsystems („Tumor Escape“). Tabelle 2-3 fasst die an diesen Mechanismen beteiligten wichtigsten Rezeptoren und Liganden zusammen:

Tabelle 2-3: Rezeptoren und zugehörige Liganden, die im Krebsimmunzyklus an der Inaktivierung der CTC beteiligt sind

Molekül	Rezeptor/Ligand	Expressionsort	Interaktionspartner	Funktion
PD-1	Rezeptor	CTC	PD-L1, PD-L2	Inhibitorisch
B7.1	Rezeptor	APC APC CTC	CD28 PD-L1, CTLA-4 PD-L1	Exzitatorisch Inhibitorisch Inhibitorisch
PD-L1	Ligand	Tumorzelle	PD-1, B7.1	Inhibitorisch
PD-L2	Ligand	Peripherie	PD-1	Inhibitorisch
CD28	Ligand	T-Zelle	B7.1	Exzitatorisch
CTLA-4	Ligand	T-Zelle	B7.1	Inhibitorisch

APC: Antigen-präsentierende Zelle, CD28: Cluster of Differentiation 28, CTC: Zytotoxische T-Zelle, CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4, PD-1: Programmed Death-1, PD-L1 (-L2): Programmed Death-Ligand 1 (-Ligand 2)

Ein wichtiger Ausweichmechanismus, mit dem sich Tumorzellen vor der Zerstörung durch den Krebsimmunzyklus schützen, ist die Bindung von PD-L1 an PD-1, mit der daraus resultierenden vermittelten Inaktivierung von CTC: Zahlreiche Tumore, wie auch das Lungenkarzinom, exprimieren auf ihrer Zelloberfläche den Liganden PD-L1 (14). Der zugehörige Rezeptor PD-1 ist auf ruhenden T-Zellen nicht nachweisbar, wird aber nach deren Aktivierung innerhalb von 24 Stunden auf der Zelloberfläche gebildet (15).

PD-1 hat zwei Bindungspartner, neben PD-L1 auch den Liganden PD-L2 (16). Im Gegensatz zu PD-L1 wird PD-L2 jedoch auf Tumorzellen nur wenig exprimiert, dafür verstärkt in der Peripherie (z. B. in Epithelien). Die physiologische Funktion der Bindung von PD-1 an seine Liganden ist insbesondere für die Unterdrückung überschießender oder unerwünschter Immunreaktionen relevant (17–20). Sobald der auf der Tumorzelle befindliche PD-L1 an den PD-1-Rezeptor auf der aktivierten CTC bindet, wird diese inaktiviert und beteiligt sich nicht mehr an der immunologischen Tumorabwehr.

Neben PD-1 wird auch der Rezeptor B7.1 auf der Oberfläche von T-Zellen gebildet. Ebenso wie die Bindung von PD-L1 an PD-1 führt auch die Interaktion zwischen B7.1 und PD-L1 zu einer Inaktivierung von CTC (20).

Des Weiteren wird B7.1 nicht nur auf T-Zellen, sondern auch auf antigen-präsentierenden Zellen (Antigen-Presenting Cells, APC), wie z. B. auf dendritischen Zellen gebildet und kann je nach Bindungspartner auf der T-Zell-Oberfläche ein aktivierendes (Cluster of Differentiation 28 [CD28]) oder ein hemmendes (PD-L1/Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4 [Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, CTLA-4]) Signal während des Primings auslösen (siehe Abbildung 2).

Zusätzlich zu der oben beschriebenen, durch PD-L1-Expression auf Tumorzellen vermittelten CTC-Inaktivierung bewirkt die Interaktion zwischen B7.1 und PD-L1 auf Ebene der APC und T-Zellen spezifisch die Hemmung der T-Zell-Aktivierung und der Zytokin-Ausschüttung. Bei starker Bindung von APC an T-Zellen über den Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) und den T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor, TCR), verdrängen CTLA-4 und PD-L1 die CD28-Bindungsstellen und verhindern so das Priming und ein Überschießen der Immunreaktion.

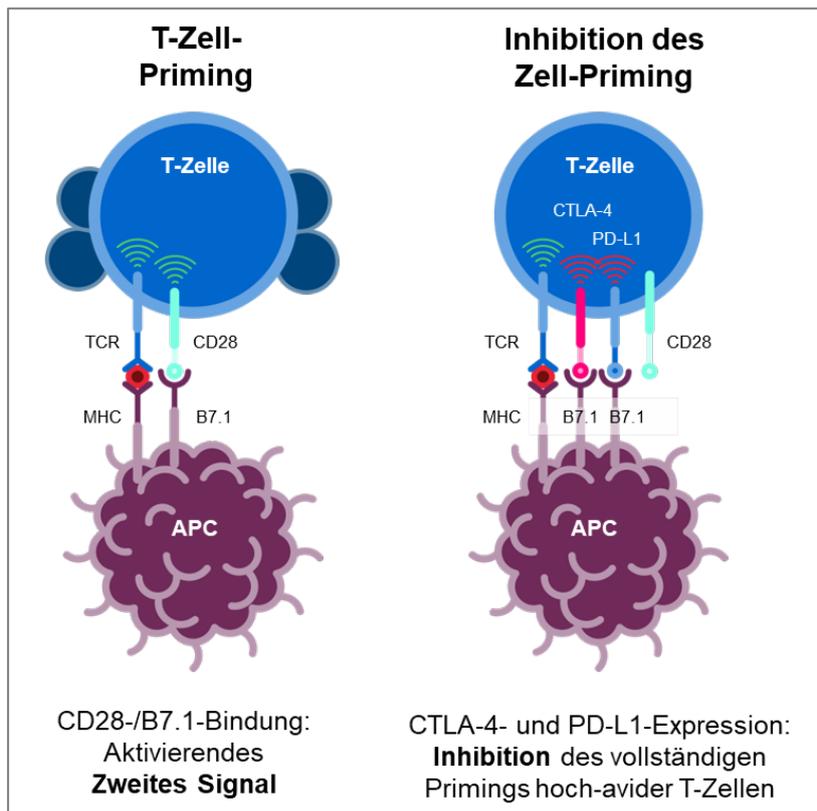


Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach (20))

APC: Antigen-präsentierende Zelle, CD28: Cluster of Differentiation 28, CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4, MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex, PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, TCR: T-Zell-Rezeptor

Wiederherstellung Tumor-toxischer Signalachsen durch Atezolizumab mittels zweier unterschiedlicher Mechanismen

Die Blockade der PD-1/PD-L1 Signalachse durch Atezolizumab hebt einen zentralen Mechanismus auf, durch den sich Tumorzellen dem Zerstörungsmechanismus entziehen können. Die Bindung zwischen PD-1 und PD-L2 bleibt dagegen unbeeinflusst und kann somit überschießende, durch die Reaktivierung der CTC hervorgerufene Immunreaktionen abmildern (siehe Abbildung 3) (8, 21).

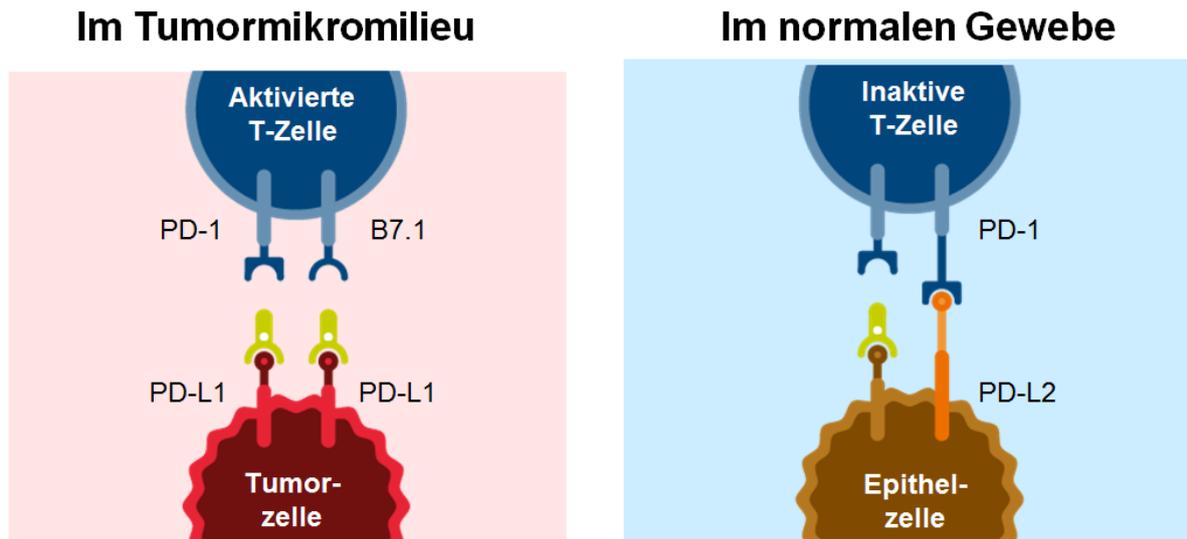


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Atezolizumab: Blockierte Bindung zwischen PD-L1 und PD-1 sowie zwischen PD-L1 und B7.1 bei unbeeinflusster Bindung von PD-L2 an PD-1 (eigene Abbildung nach (8))

In grün: PD-L1 Inhibitor Atezolizumab, PD-1: Programmed Death-1, PD-L1 (-L2): Programmed Death-Ligand 1 (-Ligand 2)

Durch Blockade der Verbindung zwischen PD-L1 und B7.1 durch Atezolizumab wird die Bindung von CD28 an B7.1 wieder möglich, sodass T-Zellen geprimed werden und über die Blutbahn ihr Ziel – die Tumor-Mikroumgebung – erreichen können (siehe Abbildung 4).

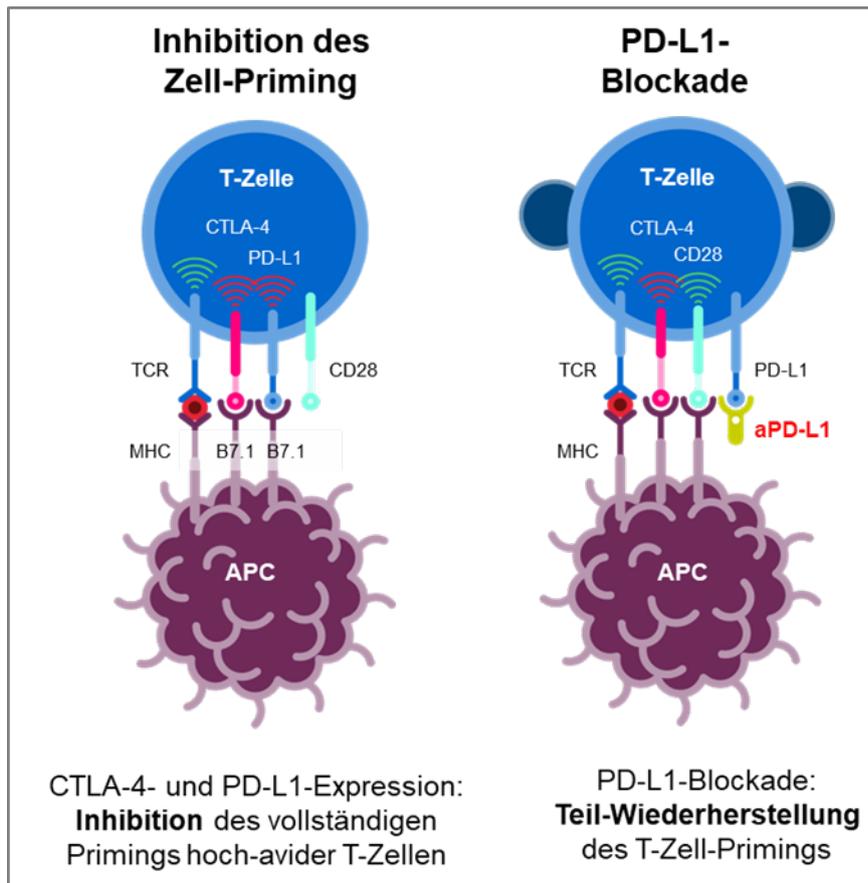


Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach (20))

APC: Antigen-präsentierende Zelle, CD28: Cluster of Differentiation 28, CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4, MHC: Major Histocompatibility Complex, PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, TCR: T-Zell-Rezeptor

PD-1-Inhibitoren haben nach bisheriger Erkenntnis keinen Einfluss auf den Signalweg PD-L1/B7.1. Formal führt die zusätzliche Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 zu einer Verstärkung des T-Zell-Primings im Lymphknoten und damit der Zunahme von zirkulierenden zytotoxischen T-Zellen mit spezifischen Bindungsstellen für das Tumorantigen (22, 23). Ob durch diesen Mechanismus die Wirksamkeit im Vergleich zu einer reinen Blockade der Verbindung von PD-1 und PD-L1 erhöht wird, ist gegenwärtig noch unklar.

Die Bindung von Atezolizumab an PD-L1 erhält die Signalachse PD-1/PD-L2 zwischen der CTC und der APC, und damit eine wichtige immunregulatorische Funktion aufrecht (16). So kann das Risiko überschießender Immunreaktionen außerhalb des Tumorgewebes verringert werden. Tierversuche im Infektionsmodell stützen diese Annahme (24).

Wirkmechanismus von anti-VEGF Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary-Zellen, CHO-Zellen) gewonnen wird. Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular

endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen (25). Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert so die Vaskularisierung von Tumoren und normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem, indem die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme verhindert und das Tumorwachstum somit insgesamt gehemmt wird (26–28). VEGF wird im Gewebe vieler solider Tumoren gebildet, unter anderem auch von Lungenkarzinomen. Erhöhte VEGF-Spiegel korrelieren mit einer klinisch ungünstigen Prognose (26, 27, 29).

Neben der Beeinflussung der Angiogenese kann VEGF einem Tumor auch bei der Umgehung des Immunsystems helfen, indem es den Ausweichmechanismus der Tumorzellen im Krebsimmunzyklus an mehreren Stellen unterstützt. VEGF besitzt die drei folgenden immunmodulatorischen Funktionen (30):

- a) VEGF inhibiert die Reifung dendritischer Zellen und damit das T-Zell-Priming (Schritt 3 des Krebsimmunzyklus),
- b) die VEGF-induzierte Tumor-Neovaskularisierung verhindert die T-Zellinfiltration in die Tumor-Mikroumgebung (Schritt 5 des Krebsimmunzyklus)
- c) VEGF unterstützt die Proliferation und das Überleben von Myeloid-derived Suppressor Cells (MDSC), die eine immunsuppressive Tumor-Mikroumgebung induzieren (Schritte 6 und 7 des Krebsimmunzyklus).

Pathophysiologische Effekte von VEGF

Ab einem Durchmesser von 2 mm benötigen Tumore eine unabhängige Blutversorgung, um überleben bzw. weiter wachsen zu können (31, 32). VEGF induziert eine kontinuierliche Tumorangiogenese und sorgt damit indirekt dafür, dass über diese Gefäßneubildungen der wachsende Tumor mit notwendigen Nährstoffen versorgt wird. Durch VEGF-Induktion werden aber nicht nur neue Blutgefäße gebildet, sondern gleichzeitig auch bereits existierende Gefäße remodelliert und erweitert. Dies geschieht über verschiedene Mechanismen wie:

- a) die Induktion des Wachstums und der Proliferation endothelialer Zellen (26, 27, 33, 34),
- b) die Unterbindung der Zellalterung von Endothelzellen und des Schutzes vor apoptotischem Untergang (35),
- c) die Zunahme der Gefäßpermeabilität und damit verbunden die Unterstützung von Migration und Invasion endothelialer Zellen (36–38).

Die durch VEGF induzierte Tumorgefäß-Neubildung läuft nicht zielgerichtet sondern unreguliert ab, und ermöglicht so auch ein unkontrolliertes Tumorwachstum. Darüber hinaus kann VEGF die Mobilisation von endothelialen Vorläuferzellen aus dem Knochenmark in die periphere Blutzirkulation stimulieren (27, 35).

Der Krebsimmunzyklus und mögliche Synergien zwischen anti-VEGF und anti-PD-L1

Anti-VEGF-Antikörper verstärken die Immunantwort. Mögliche Synergien zwischen Atezolizumab und Bevacizumab basieren auf folgenden Mechanismen:

- Verstärkung der Wanderung von T-Zellen in Tumore (39, 40)
- Reduktion der Bildung von suppressiven Zytokinen und Tumor-infiltrierenden T-regulatorischen Zellen und MDSC (41, 42)
- Erhöhung der Zahl sowohl der zentralen CD8+ als auch der CD4+ Memory-T-Zellen in Kombination mit anti-CTLA-4-Antikörpern (43)
- Reduktion der Expression inhibitorischer Checkpoints auf CD8+ Zellen in Tumoren (44)
- Verstärkung der Reifung dendritischer Zellen und ihrer Funktion (45)

Immunmodulatorische Effekte von VEGF

Die aus hämatopoetischen Stammzellen gebildeten dendritischen Zellen finden sich in unreifen Formen in allen Geweben. Werden diese unreifen dendritischen Zellen tumor-spezifischen Antigenen ausgesetzt, die dann internalisiert werden, wird die Reifung dendritischer Zellen ausgelöst. Dabei kommt es zu einer Umverteilung von MHC-Molekülen aus intrazellulären Kompartimenten an die Zelloberfläche. Werden die Antigene dann über die MHC-Moleküle auf den reifen dendritischen Zellen präsentiert, erfolgt im Zusammenspiel mit der Sekretion von Chemokinen, Zytokinen und Proteasen der erste Schritt einer T-Zell-Aktivierung (46, 47). VEGF greift in diesen Prozess ein, indem es die Aktivierung eines zur Ausreifung der dendritischen Zellen wichtigen Faktors (NF- κ B) limitiert (45, 48, 49). Defekte dendritische Zellen sowie eine reduzierte Anzahl reifer dendritischer Zellen wurden mit hohen VEGF-Spiegeln bei verschiedenen menschlichen Krebserkrankungen, insbesondere bei Patienten mit metastatischem Tumorgeschehen, beobachtet (50, 51). VEGF kann auch die PD-L1-Expression auf dendritischen Zellen erhöhen, was zur Funktions- und Expansionsunterdrückung der T-Zellen führen kann (52).

Die VEGF-induzierte Tumor-Neovaskularisierung verhindert die T-Zellinfiltration in die Tumor-Mikroumgebung: indirekte VEGF-Effekte auf das Endothelium

Die Infiltration von T-Zellen aus dem Blutstrom in das Tumorgewebe erfolgt in einer mehrstufigen Kaskade, beginnend mit dem Anheften an eine Endothelzelle. Unterstützt durch Selektine und Adhesine kann die T-Zelle in einem nächsten Schritt das Endothelgewebe durchdringen und erreicht so den Interstitialraum in der direkten Umgebung des Tumors (53, 54). Die Störung der T-Zell-Infiltration in den Tumor durch VEGF erfolgt durch die Ausbildung einer unorganisierten Neo-Vaskularisierung, die mit einer Herabregulierung der Expression von Selektinen und Adhesinen verbunden ist. Außerdem bewirkt VEGF eine Zunahme von FAS-Liganden (FASL) auf der Endotheloberfläche. Die Aktivierung von FAS durch Membranständige Liganden bewirkt den Untergang verschiedener Zelltypen, darunter auch der T-Zellen (53–56). Die Folge ist der Verlust von Immunzellen im Tumormikromilieu. Die

Normalisierung von Tumorgefäßen durch eine VEGF-Inhibition bedeutet eine Abnahme unregulierter Gefäßneubildungen, eine Verringerung der Dichte von Tumormikrogefäßen und eine Herunterregulierung von FAS-Liganden auf den Gefäß-Endothelzellen, was wiederum das Überleben von T-Zellen nach ihrer Anheftung an die Endothelzellen ermöglicht (43, 56–58). Weiterhin bewirkt die Wiederherstellung einer normalen Gefäßstruktur durch die VEGF-Inhibition eine Hochregulierung von Selektinen und Adhesinen, was eine Anheftung an die Endothelzellen sowie die letztendliche Durchdringung des Endothelgewebes ermöglicht. Durch die Anreicherung von T-Zellen in der Tumor-Mikroumgebung lässt sich eine Zunahme von T-Zell-Aktivierungsmarkern, wie IFN- γ , Th1-Chemokinen und Klasse I MHC nachweisen (43, 57, 58).

VEGF unterstützt die Proliferation und das Überleben von MDSC, die eine immunsuppressive Tumor-Mikroumgebung erzeugen

MDSC stellen eine heterogene Gruppe granulozytärer und monozytärer Untergruppen dar, die die antigenspezifische T-Zell-Proliferation unterdrücken. Diese Suppressorfunktion üben MDSC gegenüber aktivierten T-Zellen mit Hilfe verschiedener Mechanismen aus, unter anderem durch die Unterstützung der Bildung von T-Regulator-Zellen, welche die T-Zellaktivierung zusätzlich supprimieren (45, 59). VEGF fördert und unterstützt das Überleben und die Proliferation von MDSC und etabliert so ein immunsuppressives Tumor-Mikromilieu, das die physiologische Immunreaktion gegen das Krebsgeschehen hemmt oder ganz zum Erliegen bringt (60). Durch eine effiziente VEGF-Blockade kommt es zu einer Abnahme von MDSC und T-Regulator-Zellen in der Tumorumgebung und so zu einer Wiederherstellung der T-Zell-Funktion und der Wandlung einer immunsuppressiven Tumorumgebung in ein immuntolerantes Mikromilieu (42, 61).

So fanden Gainor et al. in einer Untersuchung an 62 EGFR-mutierten NSCLC-Patienten mit PD-L1-Expression eine sehr limitierte CD8+ T-Zellinfiltration nach anti-PD-L1 Therapie im Tumorgewebe, was auf eine nicht entzündliche Tumormikroumgebung hinweist (62). Seto et al. zeigten wiederum die Wirksamkeit des VEGF-Antikörpers Bevacizumab in Kombination mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Erlotinib bei EGFR-mutierten NSCLC-Patienten (63), ein Ergebnis, das aktuell von Furuya et al. in einer kontrollierten Phase III-Studie bestätigt wurde (64). Gleichzeitig ist bekannt, dass EGFR-TKI nicht nur das Überleben und die Proliferation der Tumorzellen direkt beeinflussen, sondern auch die Expression von PD-L1 reduzieren (65). Somit kann eine anti-PD-L1 Therapie bei Patienten, die auf EGFR-TKI nicht mehr ansprechen, durch den synergistischen immunmodulatorischen Effekt von anti-VEGF ergänzt werden und hierdurch ein Wirken gegen die Abwehrmechanismen des Tumorgewebes erreicht werden.

Auch bei Patienten mit Lebermetastasen werden Hinweise auf eine immunsuppressive Tumormikroumgebung gefunden. So zeigen Melanom-Patienten mit Lebermetastasierung eine Verarmung an CD8+ T-Zellen im Tumorgewebe (66). NSCLC-Patienten mit Lebermetastasen zeigen nach einer Therapie mit anti-PD-L1 weder einen PFS- noch einen OS-Vorteil gegenüber der vergleichenden Chemotherapie (66). Die Hinzugabe von anti-VEGF zu einer platinbasierten Chemotherapie-Doublette zeigte für die Kombination aus Bevacizumab plus

Carboplatin plus Paclitaxel bei Erstlinienpatienten mit NSCLC mit Lebermetastasen hingegen eine überlegene Wirksamkeit (67). Somit können diese Patienten von der Blockade des immunmodulierenden Effekts von VEGF durch Bevacizumab profitieren.

Durch eine VEGF-Inhibition kann die gegen den Krebs gerichtete Immunantwort verstärkt werden, indem die Ausreifung dendritischer Zellen, die Normalisierung der Tumorgefäßstruktur, sowie die Veränderung des immunsupprimierten Tumor-Mikromilieus in eine immuntolerante Mikro-Umgebung unterstützt werden (8).

Kombination von Atezolizumab mit Bevacizumab

Angiogenese und Immunsuppression werden als relativ eng miteinander verbundene Prozesse beschrieben und können parallel zueinander ablaufen. Sie stellen zunächst pathophysiologische Prozesse im Rahmen von Gewebereparatur-Mechanismen dar, die Tumore für ihr eigenes Wachstum und ihre Ausbreitung nutzen (56).

Der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab reaktiviert die gegen das Krebsgeschehen gerichtete Immunaktivität durch Blockade der Interaktion von PD-L1 mit den Rezeptoren PD-1 und B7.1 und unterbindet damit eine T-Zell-Deaktivierung (8).

Der VEGF-Antikörper Bevacizumab bewirkt durch die Blockade von VEGF eine optimierte Erkennung von Tumorantigenen durch T-Zellen, indem es durch die dendritischen Zellen zu einer wirkungsvollen Antigenpräsentation kommt. Gleichzeitig nimmt die Zahl der T-Zellen in der Tumor-Mikroumgebung zu, unter anderem durch die Normalisierung der Tumorgefäße bzw. die Verhinderung einer Gefäßneubildung durch den Tumor. Zusätzlich wird durch die Herunterregulierung der MDSCs und der T-Regulatorzellen das den Tumor umgebende Mikromilieu aus einer immun-supprimierten in Richtung einer immun-toleranten Situation verändert. Alle beschriebenen Einzelfunktionen tragen dazu bei, die gegen das Krebsgeschehen gerichtete und durch T-Zellen vermittelte körpereigene Immunaktivität wieder herzustellen (siehe Abbildung 5).

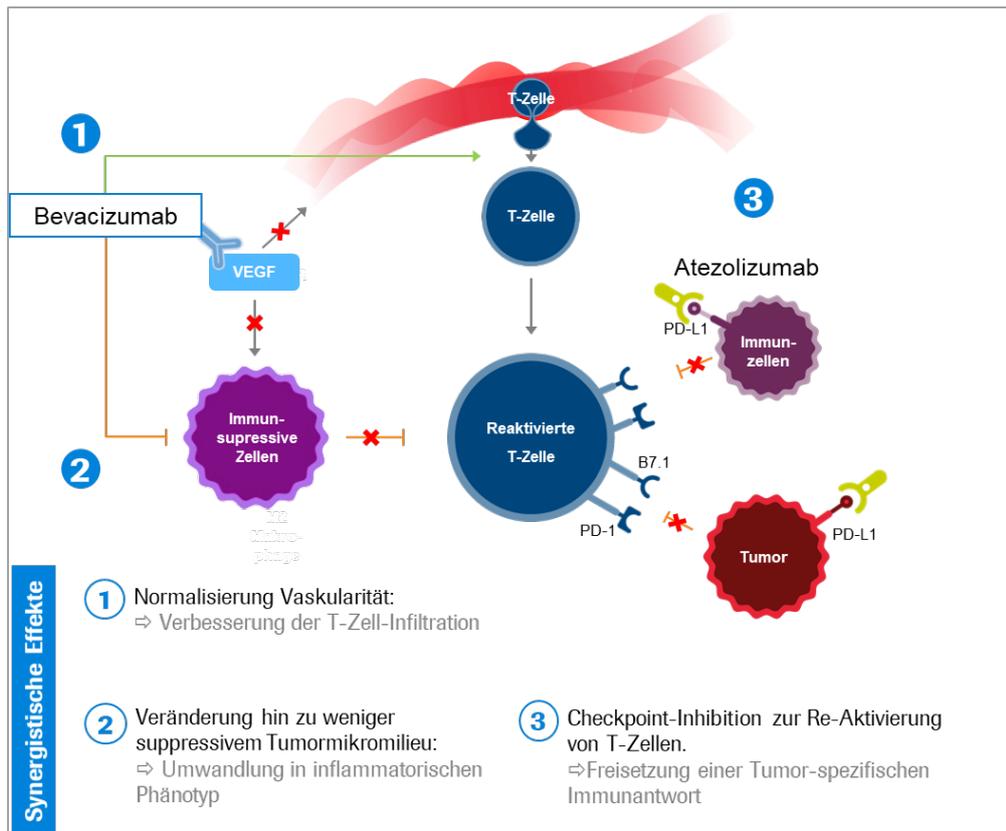


Abbildung 5: Rationale der Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab (eigene Abbildung nach (7, 68).

PD-1: Programmed Death-1, PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Wirkmechanismus von Carboplatin

Die chemische Struktur von Carboplatin enthält ein komplex gebundenes Platinatom. Die Wirkung gegen Krebszellen beruht auf einer Vernetzung der DNA-Moleküle, die eine Ordnungsgemäße Replikation verhindert. Durch verschiedene präklinische Testverfahren konnte eine qualitativ ähnliche Wirkungsweise von Carboplatin und Cisplatin gezeigt werden (69). Carboplatin unterscheidet sich von Cisplatin, indem es einen zweigliedrigen Dicarboylat-Liganden (CBCDA) anstelle der 2 Chloridliganden des Cisplatin besitzt. Carboplatin zeigt eine geringere Reaktivität und eine langsamere DNA-Bindungskinetik, obwohl es *in vitro* bei äquivalenten Dosierungen dieselben Reaktionsprodukte wie Cisplatin aufweist. Weitere Studien zeigten, dass Cisplatin und Carboplatin aufgrund ihrer zytotoxischen Wirkung verschiedene morphologische Veränderungen in MCF-7 Zelllinien verursachen (70, 71). Eine herabgesetzte Reaktivität verringert die Protein-Carboplatin-Komplexe, die zur Ausscheidung gelangen. Diese verminderte Ausscheidungsrate führt dazu, dass mehr Carboplatin im Körper verbleibt und somit seine Wirkung länger anhält (71). Wie Cisplatin induziert Carboplatin Veränderungen der superhelikalen Konformation der DNA, was mit einem „Effekt der DNA-Verkürzung“ übereinstimmt (69). Der Zellstoffwechsel wird behindert, und die Zelle stirbt ab. Klinisch konnte gezeigt werden, dass zwischen den beiden Substanzen Cisplatin und Carboplatin - wenn diese in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum angewendet werden - im Hinblick auf das Gesamtüberleben kein Wirkunterschied besteht (72). Neben der

direkten zytotoxischen Wirkung wird aktuell auch ein immunmodulatorischer Effekt platinbasierter Chemotherapeutika diskutiert. Sowohl experimentelle, als auch klinische Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass eine zumindest partielle Potenzierung der antitumoralen Aktivität von Platinderivaten über die Stimulation des Immunsystems erfolgt (73).

Wirkmechanismus von Paclitaxel

Mikrotubuli sind zelluläre Polymere aus alpha-Tubulin und assoziierten Proteinen. Sie spielen eine zentrale Rolle während der Mitose, tragen zur exakten Organisation und Funktion des Spindelapparates bei und sind ausschlaggebend für die Intaktheit der isolierten DNA. Somit stellen sie ein wirkungsvolles Ziel für gegen den Krebs gerichteten Therapieansätze dar. Paclitaxel ist der Prototyp der Taxan-Familie und zeigte als erstes Naturprodukt eine Stabilisierung von Mikrotubuli im Gegensatz zu anderen Mikrotubuli-Giften, die die Tubulin-Polymerisation inhibieren. Taxane blockieren den Zellzyklus durch eine Beeinträchtigung der Zentrosomen, die Induktion von anormalen Spindeln und die Unterdrückung der Dynamik der Mikrotubuli der Spindeln. Dies erfolgt an verschiedenen Stellen des Zellzyklus. In Abhängigkeit vom Zelltyp und von der Dosierung und Anwendung der Substanz wird eine Apoptose durch anormale Mitose oder ein mehrkerniges G1-Stadium durch mitotische Verzögerungen hervorgerufen (74).

Zytotoxische Platin-Doublette (Carboplatin und Paclitaxel)

Basierend auf den Ergebnissen verschiedener platinbasierter Chemotherapie-Kombinationen bei der Behandlung des nicht-plattenepithelialen fortgeschrittenen NSCLC, hat die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zu einem medianen Gesamtüberleben von 8,1 bis 13,0 Monaten geführt (75, 76). Platinbasierte Chemotherapie-Kombinationen wirken zunächst nicht zielgerichtet. Ihr Wirkmechanismus ist zytotoxisch, betrifft alle sich teilenden Zellen und erfolgt unspezifisch. Durch die Zerstörung der Krebszellen bewirkt die zytotoxische Therapie die Freisetzung von Krebszellantigenen. So tragen beide Chemotherapeutika über eine durch den Tumorzellzerfall hervorgerufene Antigenbereitstellung zur Aktivierung des Krebsimmunzyklus bei. Platinhaltige Kombinationschemotherapien, welche den bisherigen Therapiestandard beim fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC darstellten, werden - basierend auf den gängigen Therapieempfehlungen - je nach Verträglichkeit über 4–6 Zyklen appliziert (1, 3–5). Sie eignen sich - im Gegensatz zu Krebsimmuntherapien - aufgrund ihrer Toxizität jedoch nicht für eine fortgesetzte Therapie.

Rationale der Kombination der verschiedenen Wirkmechanismen

Prinzipiell sind für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC zielgerichtete Therapien – hierbei handelt es sich um monoklonale Antikörper oder Proteinkinase-Inhibitoren – sowie zytotoxisch wirksame Substanzen mit unspezifischem Wirkmechanismus zugelassen. Der jeweilige Einsatz der Substanzen in der Erstlinientherapie hängt von Pathologie, Histologie und molekularen und immunhistochemischen Testungsergebnissen des Tumors, sowie dem Allgemeinzustand, Therapiestatus und individuellen Entscheidungen des betroffenen Patienten ab (1, 3).

Gemäß deutscher, europäischer und internationaler Leitlinien kommen bei Patienten mit identifizierten onkogenen Treibermutationen zunächst zielgerichtete Therapien zur Anwendung, da unter der nicht zielgerichteten Therapie mit Zytostatika bei diesen Patienten die Ansprechraten deutlich niedriger liegen als unter zielgerichteter Therapie (1, 3–5). Dennoch weisen aktuell mehr als die Hälfte der Erstlinienpatienten keine zielgerichtet therapierbare molekulare Abweichung auf, weitere 16 % der NSCLC-Erstliniengesamt-Population werden gar nicht getestet, so dass nur etwas mehr als ein Drittel der Patienten derzeit zielgerichtet therapiert wird (77). Für alle verbleibenden, nicht zielgerichtet therapierbaren oder bereits therapierten Patienten besteht trotz des therapeutischen Fortschritts Optimierungsbedarf mit Hinblick auf eine verbesserte Therapie-Ansprechrates und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens (2). Um dieses Ziel zu erreichen, wurden in dem Therapiekonzept des vorgelegten Dossiers durch die Kombination von anti-PD-L1 gerichtetem Atezolizumab mit dem anti-VEGF gerichteten Bevacizumab und einer Platin-Doublette mehrere aufeinander aufbauende bzw. sich von ihrem Wirkmechanismus her unterstützende Substanzen miteinander kombiniert. Aus der Sequenz des Krebsimmunzyklus resultiert die Möglichkeit, therapeutisch an verschiedenen Stellen gleichzeitig in diesen einzugreifen und damit die Wirkung gegen das Tumorgeschehen zu verstärken. Die Freisetzung von Krebszellantigenen durch zytotoxische Chemotherapien beginnt am Anfang des Krebsimmunzyklus ein und bewirkt über die Präsentation der Krebszell-Antigene das Priming und die Aktivierung von T-Zellen. Im Folgenden greifen gegen PD-L1 und später auch gegen VEGF gerichtete Therapien an verschiedenen Stellen unterstützend in den Krebsimmunzyklus ein: Durch die Blockade von PD-L1 kommt es zu einer Intensivierung des T-Zell-Primings im Lymphknoten und damit der Zunahme von zirkulierenden zytotoxischen T-Zellen mit spezifischen Bindungsstellen für das Tumorantigen.

Die gegen VEGF gerichtete Aktivität unterstützt die Reifung dendritischer Zellen sowie das T-Zell-Priming. Durch die Unterbindung der Neubildung von Tumorgefäßen können die T-Zellen leichter die Tumormikroumgebung erreichen und die Bildung von Suppressorzellen (MDSC), die eine immunsuppressive Tumormikroumgebung erzeugen, wird reduziert. So kann die Kombination der beiden Antikörper mit der platinbasierten Chemo-Doublette die Effektivität der einzelnen Schritte verstärken und damit die antitumorale Wirkung optimieren.

Insgesamt stellt diese Kombination aus einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab) mit einem VEGF-Antikörper (Bevacizumab) und einer antineoplastischen Therapie (Paclitaxel und Carboplatin) durch die sich gegenseitig ergänzenden, synergistischen Wirkmechanismen eine Therapiealternative dar, die sich fundamental von allen anderen in der Erstlinientherapie des NSCLC zugelassenen unterscheidet.

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.

Wirkmechanismen therapeutischer Alternativen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC

Die Wirkmechanismen der weiteren für die Erstlinientherapie des NSCLC zugelassenen Wirkstoffe sollen im Folgenden für die Zytostatika, die zielgerichteten monoklonalen Antikörper und die Proteinkinase-Inhibitoren, anhand ihres jeweiligen Signalweges zusammengefasst werden.

a) nicht zielgerichtete Therapien – Zytostatika

Zur Chemotherapie fortgeschrittener Lungenkarzinome sind zytostatisch wirksame Substanzen aus den ATC-Klassen Stickstofflost-Analoga, Folsäure-Analoga, Pyrimidin-Analoga, Vinka-Alkaloide und Analoga, Podophyllotoxinderivate, Taxane, andere zytotoxische Antibiotika sowie andere zytotoxische Mittel zugelassen. Der Wirkmechanismus von Zytostatika ist unspezifisch zytotoxisch und betrifft sämtliche sich teilende Zellen. Ziel ist die Störung bzw. Unterbindung der Zellteilung und die Apoptose der neuen, nicht lebensfähigen Zellen. Die antitumorale Wirksamkeit ergibt sich aus den unterschiedlichen Teilungsraten entarteter und normaler Zellen. Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkansätzen werden in der Erstlinientherapie des NSCLC häufig in Kombination eingesetzt. Als Einzelsubstanz können Zytostatika in der Zweitlinie oder in späteren Therapielinien in Kombination mit zielgerichteten Therapien oder bei Patienten mit eingeschränktem Performance-Status eingesetzt werden.

Andere antineoplastische Substanzen – Platinverbindungen (Cisplatin, Carboplatin): Die anorganischen Schwermetallkomplexe binden direkt an diverse Makromoleküle. Platinderivate binden grundsätzlich an alle Basen von Nukleinsäuren und Proteinen, bevorzugt jedoch an Guanin und Adenin. Die Bindung an RNA ist stärker als an DNA und an Proteine. Die zytotoxische Wirkung wird hauptsächlich durch Nukleinsäure-Monostrang-Addukte ausgelöst, die Adenin und Guanin untereinander vernetzen sowie durch die Ausbildung von Quervernetzungen („crosslinks“). Obwohl diese quantitativ nur ca. 5 % aller DNA-Addukte ausmachen, gelten sie als Hauptursache der zytotoxischen Wirkung (78–80).

Pyrimidin-Analoga wie Gemcitabin werden anstelle der Pyrimidinbasen Cytosin, Uracil und Thymin in DNA und RNA eingebaut und führen zu Strangabbrüchen, da die Synthese nicht weitergeführt werden kann (81).

Der *Folsäureantagonist* Pemetrexed hemmt an mehreren Stellen folsäureabhängige metabolische Schlüsselenzyme, die für die Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden notwendig sind, darunter Thymidylatsynthase, Dihydrofolatreduktase und Glycinamidribonukleotidformyltransferase. Pemetrexed ist aufgrund der klinischen Datenlage nicht für die Therapie des NSCLC mit Plattenepithelkarzinom-Histologie zugelassen (82).

Vinka-Alkaloide (Vindesin, Vinorelbin) sind Mitosehemmer, die durch Bindung an die Mikrotubuli die Verteilung der Chromosomenpaare auf die Tochterzellen bei der Zellteilung verhindern, wodurch es zur Apoptose der nicht lebensfähigen neuen Zellen kommt (83, 84).

Die *Taxane* Paclitaxel (bzw. nab-Paclitaxel) und Docetaxel greifen ebenfalls an den Mikrotubuli an. Durch Steigerung der Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli und

Hemmung der Depolymerisation wird das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört und die Zellproliferation gehemmt (85, 86).

Etoposid ist ein *Podophyllotoxinderivat* und führt über eine Hemmung des synthesesrelevanten Enzyms DNA-Topoisomerase II zum Strangabbruch in den Zellzyklusphasen S und G2. In hohen Konzentrationen wirkt Etoposid auch auf ruhende Zellen zytotoxisch (87).

Das *Stickstofflostderivat* Ifosfamid gehört zur Gruppe der Alkylanzien. Die in der Leber entstehenden aktiven Metaboliten alkylieren die Phosphodiesterbrücken der DNA, woraus Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA resultieren (88).

Mitomycin ist ein aus einer *Streptomyces*-Art isoliertes zytostatisch wirkendes *Antibiotikum*. Sowohl im Serum als auch in Körperzellen wird das inaktive Prodrug zu einem trifunktionellen Alkylans aktiviert. In erster Linie wird die DNA, weniger auch die RNA, alkyliert und so die Nukleinsäuresynthese unterbunden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, welche DNA-Brüche induzieren (89).

Im Folgenden werden die zielgerichteten spezifischen Therapieoptionen nach ihrer Zielstruktur und ihrem Wirkmechanismus dargestellt.

b) zielgerichtete Therapien - monoklonale Antikörper

Necitumumab blockiert den EGFR an der Ligandenbindungsstelle und verhindert dadurch die Aktivierung des Rezeptors. Necitumumab ist ausschließlich für die Behandlung des NSCLC mit Plattenepithel-Histologie zugelassen (90).

Bevacizumab ist ein Angiogeneseinhibitor und hemmt die Vaskularisierung des Tumors indem er zielgerichtet an VEGF bindet (siehe auch die ausführliche Beschreibung weiter oben) (91).

Pembrolizumab ist, wie Atezolizumab, ein Checkpoint-Inhibitor und bindet an den von T-Zellen exprimierten Programmed Death-1- (PD-1)-Rezeptor und blockiert dessen Interaktion mit den Programmed Death-Liganden 1 und 2 (PD-L1, PD-L2). Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität und limitiert diese nach Aktivierung durch die Liganden PD-L1 und PD-L2, die beispielsweise von antigenpräsentierenden Zellen und Tumorzellen exprimiert werden. Während eine solche Verminderung der Regulierung nach dem Ende einer Pathogenexposition physiologisch sinnvoll ist, führt die Aktivierung von PD-1 durch tumorzelleigene Liganden zu einer Suppression der T-Zell-Abwehr gegen den Tumor. Die Blockade von PD-1 durch Pembrolizumab unterbindet diese Suppression und reaktiviert die Immunantwort. Pembrolizumab ist als Monotherapie bei Patienten mit PD-L1 hoch-positiven Tumoren (PD-L1 \geq 50 %) sowie (unabhängig vom PD-L1-Expressionstatus) in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen zugelassen (92).

c) zielgerichtete Therapien - Proteinkinase-Inhibitoren

Inhibitoren des EGFR-Signalwegs: Für Tumore, die auf eine Mutation des EGFR zurückzuführen sind, stehen mit den EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib und Dacomitinib zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung. EGFR-TKI sind für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation zugelassen. Osimertinib wurde gezielt entwickelt, um überwiegend die mutierte Form des EGFR zu inhibieren und wirkt zudem bei Vorliegen einer T790M-Resistenzmutation. Diese Mutation wird häufig nach Entwicklung einer Therapieresistenz auf eine vorangegangene Erstgenerations- EGFR-TKI-Therapie beobachtet (93–97).

Inhibitoren des MAPK-Signalwegs: Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib greift simultan an zwei unterschiedlichen Komponenten des MAPK-Signalwegs an, der beim NSCLC ebenfalls eine Ursache für unkontrolliertes Zellwachstum sein kann. Während Dabrafenib ein kompetitiver Inhibitor für die ATP-Bindungsstelle bei B-RAF-Kinasen mit aktivierender Mutation V600 ist, wirkt Trametinib als allosterischer Inhibitor der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2), die in dieser Signalkette später folgen. Die Spiegel an phosphoryliertem ERK werden durch die doppelte Inhibition verstärkt gesenkt und die Wachstumsaktivität reguliert (98, 99).

ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (ALK-TKI): Crizotinib ist der erste ALK-Inhibitor, der für die Therapie des ALK-positiven NSCLC zugelassen wurde. Ceritinib und Alectinib sind ALK-Inhibitoren der zweiten Generation. Crizotinib, Ceritinib und Alectinib binden an die Tyrosinkinase-Domäne des ALK-Fusionsproteins und verhindern so die Bindung von ATP sowie die daraus resultierende Induktion aller nachfolgenden Signalkaskaden (100–102).

Die dargestellten Wirkmechanismen der therapeutischen Alternativen sind zum Teil unspezifisch, zum Teil setzen sie das Vorliegen molekularer Besonderheiten der Tumore voraus. Alle beziehen sich auf ein Therapiegebiet, das durch eine hohe Sterblichkeitsrate und vergleichsweise kurze Überlebenszeiten nach Diagnosestellung charakterisiert ist. Es besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf nach verbesserten therapeutischen Optionen. Diesem wird durch die aufeinander abgestimmte und ineinandergreifende Kombination aus Chemotherapie mit Antikörpern gegen VEGF und PD-L1 Rechnung getragen.

Tabelle 2-4: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
(a) Zytostatika / Chemotherapien			
Carboplatin (Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01XA02	Indikation gemäß AM-RL Anlage VI – Off-Label-Use: Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie	(78)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Cisplatin (Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01XA01	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	(79)
Docetaxel (Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01CD02	(...) Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.	(85)
Etoposid (Riboposid® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01CB01	Kombinationstherapie folgender Malignome (bösartige Geschwülste): (...) – palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %)	(87)
Gemcitabin (GEMCITABIN KABI® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01BC05	(...) Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.	(81)
Ifosfamid (Holoxan®)	L01AA06	(...) Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.	(88)
Mitomycin (Mitomycin 2 medac®)	L01DC03	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt (...) - nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom	(89)
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01CD01	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Paclitaxel ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die eine potentiell kurative chirurgische	(86)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
		Maßnahme und/oder Strahlentherapie nicht in Frage kommt	
Nab-Paclitaxel (ABRAXANE® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension)	L01CD01	(...) ABRAXANE® ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.	(103)
Pemetrexed (ALIMTA® 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01BA04	(...) ALIMTA® ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. ALIMTA® in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. ALIMTA® in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.	(82)
Vindesin (ELDISINE® 5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	L01CA03	(...) Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).	(83)
Vinorelbin (Vinorelbin-ratiopharm® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01CA04	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung von: – Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Stadium 3 oder 4).	(84)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
(b) Monoklonale Antikörper			
Bevacizumab (AVASTIN® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01XC07	(...) Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet.	(91)
Necitumumab (PORTRAZZA® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01XC22	PORTRAZZA® ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	(90)
Pembrolizumab (KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01XC18	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	(92)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
(c) Proteinkinase-Inhibitoren			
Afatinib (GIOTRIF® 20 mg Filmtabletten GIOTRIF® 30 mg Filmtabletten GIOTRIF® 40 mg Filmtabletten GIOTRIF® 50 mg Filmtabletten	L01XE13	GIOTRIF® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von –epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; – lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.	(93)
Alectinib (Alecensa® 150 mg Hartkapseln)	L01XE36	Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten. Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.	(100)
Ceritinib (Zykadia® 150 mg Hartkapseln)	L01XE28	Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	(101)
Crizotinib (XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln)	L01XE16	XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).	(102)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Dabrafenib (Tafinlar® 50/75 mg Hartkapseln)	L01XE23	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.	(98)
Dacomitinib (Vizimpro® 15/30/45 mg Filmtabletten)	L01XE47	Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).	(97)
Erlotinib (Tarceva® 25 mg Filmtabletten Tarceva® 100 mg Filmtabletten Tarceva® 150 mg Filmtabletten)	L01XE03	TARCEVA® ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. TARCEVA® ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt. TARCEVA® ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von TARCEVA® sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.	(96)
Gefitinib (IRESSA® 250 mg Filmtabletten)	L01XE02	IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK	(94)
Osimertinib (TAGRISSO® 40 mg Filmtabletten TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten)	L01XE35	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC	(95)
Trametinib (Mekinist® 0,5/2 mg Filmtabletten)	L01XE25	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten	(99)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
		mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.	
AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; PD-L1: Programmed death ligand 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; ROS1: Proto-onkogene Tyrosinproteinkinase ROS; IHC: Immunhistochemie; TK: Tyrosinkinase; TPS: tumor proportion score			

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq® in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).	nein	05.03.2019	A
^a Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

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

Die Angaben in Tabelle 2-5 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen (104).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq® zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	21.09.2017
Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) <ul style="list-style-type: none"> • nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder • die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). 	21.09.2017 Einschränkung des AWG (fett markiert): 02.07.2018
Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.	26.08.2019
Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).	03.09.2019
Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium	03.09.2019

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) (siehe Abschnitt 5.1).	
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AWG: Anwendungsgebiet; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; UC: Urothelkarzinom	

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

Die Angaben in Tabelle 2-6 wurden den aktuellen Fachinformationen von Atezolizumab entnommen (104, 105).

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 Quellen, die den administrativen Angaben zugrunde liegen, sind interne Datenbanken der F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Für die Angaben zum Wirkmechanismus von Atezolizumab und den Wirkmechanismen anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die jeweiligen Fachinformationen sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Die ATC-Codes der Arzneimittel wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO) recherchiert (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/). Der Zulassungsstatus wurde der Fachinformation des jeweils genannten Wirkstoffes entnommen (siehe Quellenangabe beim entsprechenden Wirkstoff).

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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. DGHO
Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34.- Stand November

2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. [aufgerufen 15.05.2019].
2. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014: 11. Ausgabe; 2017; URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=BB8A7656A152E4918FE9AAADB C95C88C.2_cid390?__blob=publicationFile.
 3. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0: Februar 2018 AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2018.
 4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019 - June 7, 2019.
 5. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement_4):iv192-iv237.
 6. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999; 5(12):1365–9.
 7. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39(1):1–10.
 8. 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.
 9. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: Implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54(4):307–14.
 10. Lyday B, Chen T, Kesari S, Mineev B. Overcoming tumor immune evasion with an unique arbovirus. *J Transl Med* 2015; 13:3.
 11. Seliger B. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs* 2005; 19(6):347–54.
 12. Spranger S, Gajewski TF. Tumor-intrinsic oncogene pathways mediating immune avoidance. *Oncoimmunology* 2016; 5(3):e1086862.
 13. Tomasi TB, Magner WJ, Khan ANH. Epigenetic regulation of immune escape genes in cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(10):1159–84.
 14. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(5):1021–34.
 15. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:677–704.
 16. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; 2(3):261–8.

17. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010; 236:219–42.
18. Tripathi S, Guleria I. Role of PD1/PDL1 pathway, and TH17 and treg cells in maternal tolerance to the fetus. *Biomed J* 2015; 38(1):25–31.
19. Zhang Y-H, Tian M, Tang M-X, Liu Z-Z, Liao A-H. Recent Insight into the Role of the PD-1/PD-L1 Pathway in Feto-Maternal Tolerance and Pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2015; 74(3):201–8.
20. Butte MJ, Peña-Cruz V, Kim M-J, Freeman GJ, Sharpe AH. Interaction of human PD-L1 and B7-1. *Mol Immunol* 2008; 45(13):3567–72.
21. Akbari O, Stock P, Singh AK, Lombardi V, Lee W-L, Freeman GJ et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. *Mucosal Immunol* 2010; 3(1):81–91.
22. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007; 27(1):111–22.
23. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity* 2016; 44(5):955–72.
24. Liang SC, Greenwald RJ, Latchman YE, Rosas L, Satoskar A, Freeman GJ et al. PD-L1 and PD-L2 have distinct roles in regulating host immunity to cutaneous leishmaniasis. *Eur J Immunol* 2006; 36(1):58–64.
25. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57(20):4593–9.
26. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25(4):581–611.
27. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23(5):1011–27.
28. Morabito A, Maio E de, Di Maio M, Normanno N, Perrone F. Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: Current status and future directions. *Oncologist* 2006; 11(7):753–64.
29. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28(13):2144–50.
30. Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol* 2017.
31. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82(1):4–6.
32. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6):401–10.

33. Gerber H-P, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005; 65(3):671–80.
34. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307(5706):58–62.
35. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: A critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(21):4368–80.
36. Brasch R, Pham C, Shames D, Roberts T, van Dijke K, van Bruggen N et al. Assessing tumor angiogenesis using macromolecular MR imaging contrast media. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(1):68–74.
37. Willett CG, Boucher Y, Di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10(2):145–7.
38. Yuan F, Chen Y, Dellian M, Safabakhsh N, Ferrara N, Jain RK. Time-dependent vascular regression and permeability changes in established human tumor xenografts induced by an anti-vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(25):14765–70.
39. Manning EA, Ullman JGM, Leatherman JM, Asquith JM, Hansen TR, Armstrong TD et al. A vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor enhances antitumor immunity through an immune-based mechanism. *Clin Cancer Res* 2007; 13(13):3951–9.
40. Shrimali RK, Yu Z, Theoret MR, Chinnasamy D, Restifo NP, Rosenberg SA. Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer. *Cancer Res* 2010; 70(15):6171–80.
41. Roland CL, Lynn KD, Toombs JE, Dineen SP, Udugamasooriya DG, Brekken RA. Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. *PLoS ONE* 2009; 4(11):e7669.
42. Kusmartsev S, Eruslanov E, Kübler H, Tseng T, Sakai Y, Su Z et al. Oxidative stress regulates expression of VEGFR1 in myeloid cells: Link to tumor-induced immune suppression in renal cell carcinoma. *J Immunol* 2008; 181(1):346–53.
43. Hodi FS, Lawrence D, Lezcano C, Wu X, Zhou J, Sasada T et al. Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Cancer Immunol Res* 2014; 2(7):632–42.
44. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernot S, Nizard M, Pointet A-L et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med* 2015; 212(2):139–48.
45. Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, Ran S, Kravtsov V, Nadaf S et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood* 1998; 92(11):4150–66.

46. Abbas AK, Baker A, Baker DL, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology: Functions and disorders of the immune system. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; op. 2014.
47. Neefjes J, Jongsma MLM, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(12):823–36.
48. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* 1996; 2(10):1096–103.
49. Oyama T, Ran S, Ishida T, Nadaf S, Kerr L, Carbone DP et al. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells. *J Immunol* 1998; 160(3):1224–32.
50. Boissel N, Rousselot P, Raffoux E, Cayuela J-M, Maarek O, Charron D et al. Defective blood dendritic cells in chronic myeloid leukemia correlate with high plasmatic VEGF and are not normalized by imatinib mesylate. *Leukemia* 2004; 18(10):1656–61.
51. Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells. *Cell* 2001; 106(3):263–6.
52. Curiel TJ, Wei S, Dong H, Alvarez X, Cheng P, Mottram P et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med* 2003; 9(5):562–7.
53. Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: Three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 1991; 67(6):1033–6.
54. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell* 1994; 76(2):301–14.
55. Kaufmann T, Strasser A, Jost PJ. Fas death receptor signalling: Roles of Bid and XIAP. *Cell Death Differ* 2012; 19(1):42–50.
56. Motz GT, Santoro SP, Wang L-P, Garrabrant T, Lastra RR, Hagemann IS et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med* 2014; 20(6):607–15.
57. Borgström P, Hillan KJ, Sriramarao P, Ferrara N. Complete inhibition of angiogenesis and growth of microtumors by anti-vascular endothelial growth factor neutralizing antibody: Novel concepts of angiostatic therapy from intravital videomicroscopy. *Cancer Res* 1996; 56(17):4032–9.
58. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016; 7:12624.
59. Huang B, Pan P-Y, Li Q, Sato AI, Levy DE, Bromberg J et al. Gr-1+CD115+ immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host. *Cancer Res* 2006; 66(2):1123–31.
60. Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, Wei S, Zhang S, Pilon-Thomas S et al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat Med* 2005; 11(12):1314–21.

61. Ko JS, Zea AH, Rini BI, Ireland JL, Elson P, Cohen P et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15(6):2148–57.
62. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res* 2016; 22(18):4585–93.
63. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): An open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2014; 15(11):1236–44.
64. Furuya N, Fukuhara T, Saito H, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S et al. Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations: NEJ026. *JCO* 2018; 36(15_suppl):9006.
65. Chen N, Fang W, Zhan J, Hong S, Tang Y, Kang S et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. *J Thorac Oncol* 2015; 10(6):910–23.
66. Tumeu PC, Hellmann MD, Hamid O, Tsai KK, Loo KL, Gubens MA et al. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2017; 5(5):417–24.
67. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24):2542–50.
68. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541(7637):321–30.
69. Accord Healthcare Ltd. Public Assessment Report (DCPAR) Carboplatin 10mg/ml concentrate for solution for infusion UK/H/1126/01//DC 2009.
70. Natarajan G, Malathi R, Holler E. Increased DNA-binding activity of cis-1,1-cyclobutanedicarboxylatodiammineplatinum(II) (carboplatin) in the presence of nucleophiles and human breast cancer MCF-7 cell cytoplasmic extracts: Activation theory revisited. *Biochem Pharmacol* 1999; 58(10):1625–9.
71. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014; 740:364–78.
72. Castria TB de, da Silva EMK, Gois AFT, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8):CD009256.
73. Hato SV, Khong A, Vries IJM de, Lesterhuis WJ. Molecular pathways: The immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 2014; 20(11):2831–7.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

74. Abal M, Andreu J, Barasoain I. Taxanes: Microtubule and Centrosome Targets, and Cell Cycle Dependent Mechanisms of Action. *CCDT* 2003; 3(3):193–203.
75. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17):2055–62.
76. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2):92–8.
77. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) -Studien-gGmbH, iOMEDICO AG. CRISP - Interimauswertung 2018.
78. TEVA GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2016.
79. TEVA GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Januar 2017.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): letzte Änderung in Kraft getreten am: 18.06.2019; 2019.
81. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Januar 2015.
82. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA®: Stand Januar 2019.
83. STADAPharm GmbH. Fachinformation ELDISINE®: Stand Februar 2019.
84. ratiopharm GmbH. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand Mai 2017.
85. ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2019.
86. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml: Stand November 2016.
87. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Riboposid®: Stand; Juni 2018.
88. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan: Stand September 2018.
89. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac: Stand Mai 2016.
90. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand November 2016.
91. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin®: Stand April 2019.
92. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Mai 2019.
93. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® Filmtabletten: Stand: Juni 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

94. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA® 250 mg Filmtabletten: Stand April 2018.
95. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg Filmtabletten / TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten: Stand August 2018.
96. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva®: Stand November 2018.
97. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vizimpro 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten: Stand April 2019.
98. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar® 50 mg Hartkapseln / Tafinlar® 75 mg Hartkapseln: Stand Februar 2019.
99. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Mekinist® Filmtabletten: Stand Februar 2019.
100. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa®: Stand Mai 2018.
101. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Stand April 2019.
102. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XALKORI® 200/ 250 mg Hartkapseln: Stand Februar 2019.
103. Celgene Europe B.V. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Stand Juli 2018.
104. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019.
105. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019.