

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: 25.09.2019

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	24
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	24
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	24
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	26
2.4 Referenzliste für Modul 2	26

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.....	19
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	24
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	25

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

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
AWG	Anwendungsgebiet
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
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ERK	Extracellular Signal-regulated Kinases
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer)
FAS	Todesrezeptor Fas, löst nach Ligandenbindung Apoptose der betreffenden Zelle aus
FASL	FAS-Ligand
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GARFT	Glycinamidribonucleotidformyltransferase
iDMC	Unabhängiges Datenkontrollkomitee (Independent Data Monitoring Committee)
IgG1	Immunglobulin G1
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MDSC	Myeloid-derived Suppressor Cell
MEK	MAPK/ERK Kinase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
Nab-Paclitaxel	Nano-Partikel-gebundenem Paclitaxel
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
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
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SPARC	Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-Negative Breast Cancer)
TPS	Tumor Proportion Score
TS	Thymidylatsynthase
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 einem Lungenkarzinom insgesamt niedrig. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Frauen liegt bei etwa 20 %, die von Männern bei etwa 15 % (2).

Die Strategie, therapeutische Konzepte auf mehrere und verschiedenartige Wirkmechanismen zu stützen, ist eine wichtige Option, um ein längeres Ansprechen und ein besseres Gesamtüberleben für Patienten zu erreichen. Die bisher für diese Indikation zugelassenen Chemotherapieregime können aufgrund ihrer hohen Toxizität in der Regel nur über einen Zeitraum von 4-bis maximal 6 Zyklen verabreicht werden (1). Insofern stellen modernere Therapieoptionen mit der Möglichkeit einer Erhaltungstherapie (Maintenance-Therapie) eine bedeutende Ergänzung zu bestehenden Behandlungsalternativen dar. Eine mögliche Therapieoption ist die Kombinationschemotherapie aus Carboplatin mit Paclitaxel bzw. Nano-Partikel-gebundenem Paclitaxel (Nab-Paclitaxel). Diese Therapieoption wird unter anderen in den gängigen Leitlinien für NSCLC-Patienten mit gutem Allgemeinzustand und ohne aktivierende EGFR-Mutationen oder ALK-/ROS1-Translokationen in der palliativen Erstlinientherapie empfohlen (1, 3–5). Die Studie IMpower130 vergleicht die Wirkung einer Dreifach-Kombination der Krebsimmuntherapie Atezolizumab mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel gegenüber der Zweifach-Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel. Für Patienten des Vergleichsarmes, die zum Ende der Induktionstherapie mit der platinhaltigen Kombinationschemotherapie keinen Progress zeigten, konnte im Rahmen der Studie IMpower130 alternativ eine Wechsel-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, die ebenfalls in den deutschen und internationalen Therapieleitlinien als Option empfohlen wird, oder Best Supportive Care (BSC) angewendet werden (3, 4).

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).

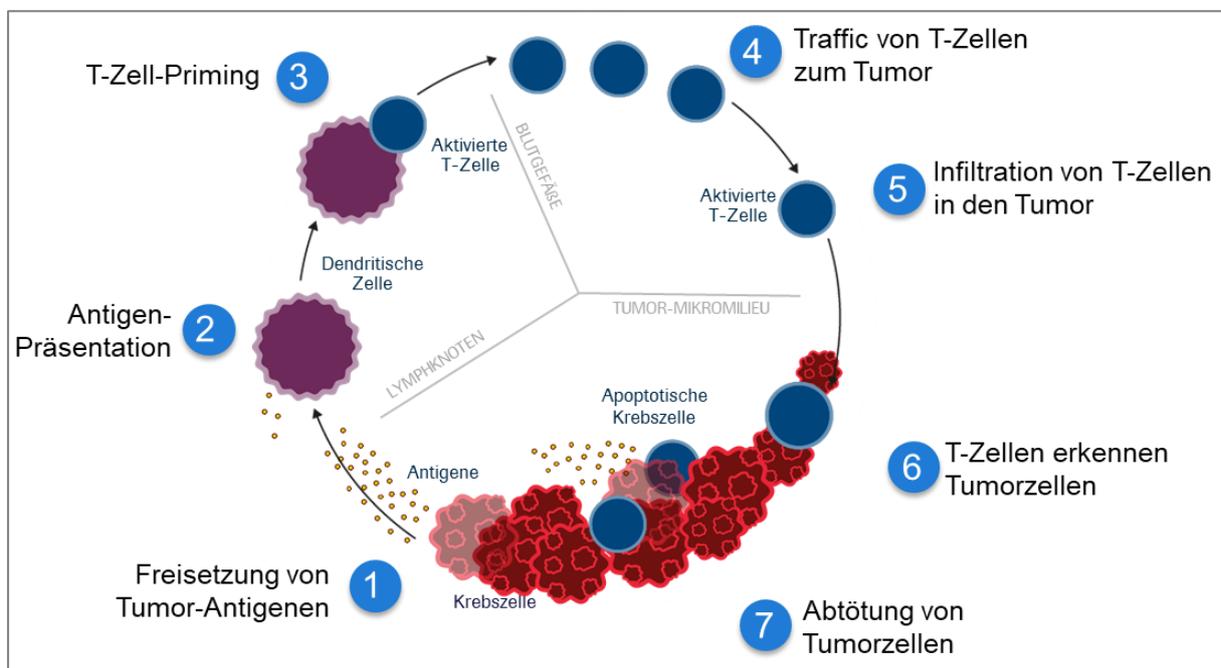


Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach (7))

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.

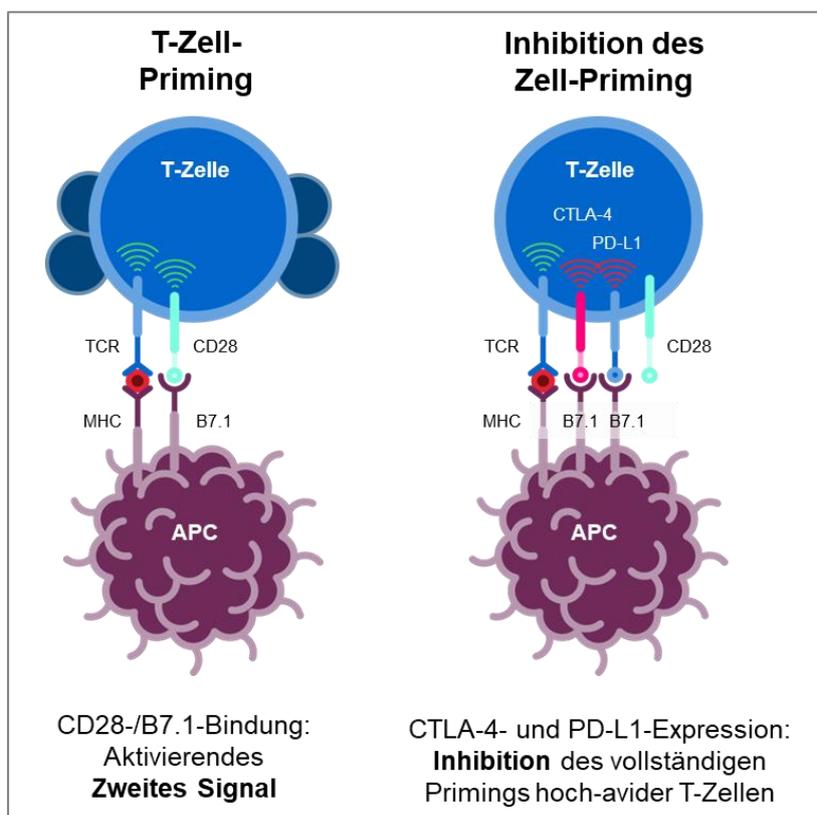


Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach (20))

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).

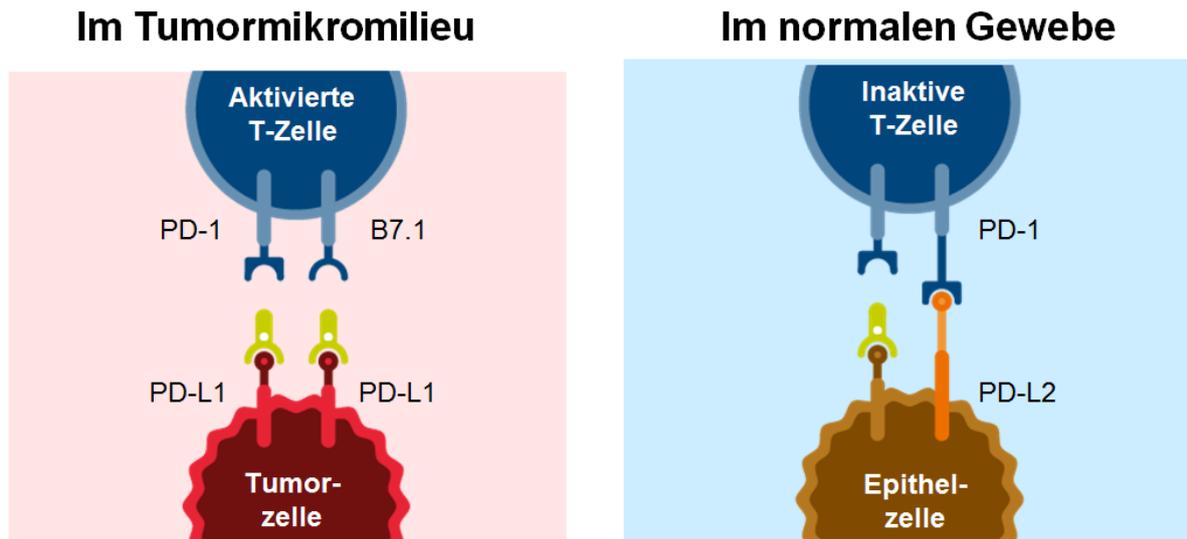


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Atezolizumab: Blockierte Bindung zwischen PD-L1 und PD-1 sowie zwischen PD-L1 und B7.1 bei unbeeinflusster Bindung von PD-L2 an PD-1 (eigene Abbildung nach (8))

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).

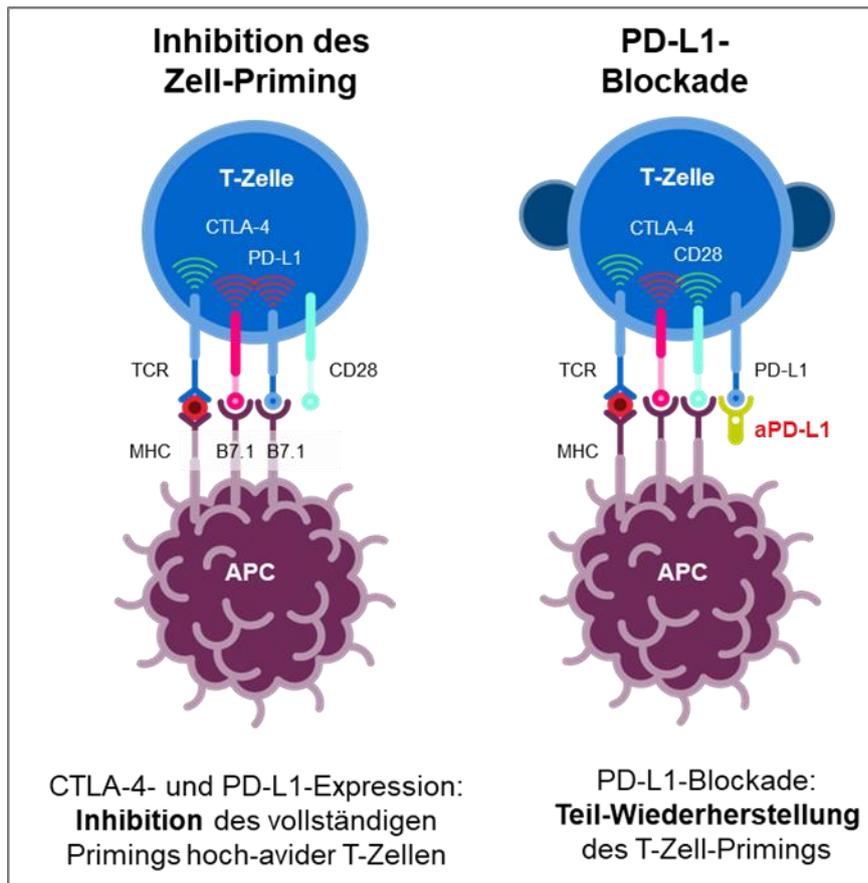


Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach (20))

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 Carboplatin

Die chemische Struktur von Carboplatin enthält ein komplex gebundenes Platinatom. Die Wirkung gegen Krebszellen beruht auf einer Vernetzung der DNA-Moleküle, die dadurch funktionsunfähig werden. Durch verschiedene präklinische Testverfahren konnte eine qualitativ ähnliche Wirkungsweise von Carboplatin und Cisplatin gezeigt werden (25). Carboplatin unterscheidet sich von Cisplatin, indem es einen zweigliedrigen Dicarboxylat-

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 (26, 27). 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 (27). Wie Cisplatin induziert Carboplatin Veränderungen der superhelikalen Konformation der DNA, was mit einem „Effekt der DNA-Verkürzung“ übereinstimmt (25). 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 (28). 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 (29).

Wirkmechanismus von Nab-Paclitaxel

Taxane kommen bei der Therapie solider Tumore, einschließlich des Lungenkarzinoms, oft zur Anwendung. Paclitaxel ist ein Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli durch Hemmung ihrer Depolymerisation stabilisiert. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel die Bildung von Mikrotubulibündeln während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster in der Mitose.

Nab-Paclitaxel enthält Paclitaxel, welches an ca. 130 nm große Humanserumalbumin-Nano-Partikel gebunden ist, sodass Paclitaxel in einem nicht-kristallinen, amorphen Zustand vorliegt. Es befindet sich - im Gegensatz zum konventionellen Paclitaxel - in einer Formulierung, die kein Lösungsmittel (hier: Kolliphor EL oder früher auch als Cremeophor EL bezeichnet) enthält und somit auch keine Prämedikation mit Kortikosteroiden benötigt, um Hypersensitivitätsreaktionen vorzubeugen. Nach intravenöser Verabreichung dissoziieren die Nano-Partikel des Nab-Paclitaxel zu löslichen, etwa 10 nm großen, an Albumin gebundene Paclitaxel-Komplexe. Darüber hinaus kann Albumin die kaveoläre Transzytose von Plasmakomponenten in die Endothelzellen vermitteln. Im Rahmen von *in vitro* Studien wurde nachgewiesen, dass die Gegenwart von Albumin den Transport von Paclitaxel durch die Endothelzellen fördert. Dieser verbesserte transendotheliale kaveoläre Transport wird durch den gp-60-Albuminrezeptor vermittelt. Aufgrund des albuminbindenden Proteins Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine (SPARC) tritt eine verstärkte Paclitaxel-Akkumulation im Bereich des Tumors auf (30). Taxanen werden aber auch immunmodulatorische Eigenschaften zugeordnet. Dies kann zu einer Rekrutierung von Lymphozyten sowie der Aktivierung der Produktion immunverstärkender Zytokine führen (31). Als Monotherapie ist die

Wiederherstellung einer vollständigen gegen den Tumor gerichteten Immunität durch Chemotherapien hingegen limitiert (32).

Zytotoxische Platin-Doublette (Carboplatin und Nab-Paclitaxel)

Basierend auf den Ergebnissen verschiedener platinbasierter Chemotherapie-Kombinationen bei der Behandlung des nicht-plattenepithelialen fortgeschrittenen NSCLC, hat die Kombination aus Carboplatin und Nab-Paclitaxel zu einem medianen Gesamtüberleben von 13,1 Monaten geführt. Dies, bei gleichzeitig vertretbarem Sicherheitsprofil, und weniger Neuropathien unter Nab-Paclitaxel verglichen mit Lösungsmittelhaltigem Paclitaxel (33). 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. Unterschiedliche Carboplatin-basierte Therapieschemata erreichten in verschiedenen Studien bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie mediane Gesamtüberlebenszeiten zwischen 8,1 und 13,1 Monaten (33, 34). Platinhaltige Kombinationschemotherapien werden in der Regel – 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 von Atezolizumab, Carboplatin und Nab-Paclitaxel

Der für Krebsimmuntherapien relevante Krebsimmunzyklus besteht aus einer Abfolge verschiedener Schritte, die durch immunmodulierende Effekte zytotoxischer Substanzen beeinflusst werden können (7). Aus dieser Abfolge resultieren verschiedene Möglichkeiten, therapeutisch in den Krebsimmunzyklus einzugreifen und damit basierend auf unterschiedlichen - im optimalen Falle synergistischen - Mechanismen die Wirkung gegen das Tumorgeschehen zu verstärken.

Die Freisetzung von Krebszellantigenen durch zytotoxische Chemotherapien steht am Anfang des Krebsimmunzyklus und bewirkt über die Präsentation der Krebszell-Antigene das Priming und die Aktivierung von T-Zellen. Nach diesem Zeitpunkt greift die direkt gegen PD-L1 gerichtete Tumorthherapie an verschiedenen Stellen in den Krebsimmunzyklus ein. Durch die Kombination der Chemotherapie mit der Krebsimmuntherapie wird das Immunsystem hohen Konzentrationen von Tumorantigenen ausgesetzt. Die Stärkung der tumorspezifischen T-Zell-Immunität, über die Inhibition nachgeschalteter Signalwege durch die Krebsimmuntherapie, kann sowohl Ausmaß als auch Dauer des Therapieansprechens im Vergleich zum alleinigen Chemotherapie-Standard verbessern (35). So werden einzelne Angriffspunkte im Krebsimmunzyklus verstärkt und die antitumorale Wirkung optimiert.

Bei der Betrachtung verschiedener gegen den Tumor gerichteter Wirkstoffe lässt sich im Idealfall eine synergistische Wirksamkeit im Rahmen der Kombinationstherapie feststellen. Zugleich gilt es das Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie im Vergleich zu anderen

Therapieformen (insbesondere der Monotherapie) im Blick zu behalten. Für Nab-Paclitaxel und auch Carboplatin in Kombination mit Atezolizumab konnte auf Basis der Ergebnisse einer Phase I-Studie gezeigt werden, dass sich keine überlappenden Toxizitätsprofile zeigten oder immunvermittelte unerwünschte Ereignisse von Atezolizumab verstärkt wurden (36). Patienten im experimentellen Arm der Studie IMpower130 erhalten zusätzlich zum Chemotherapie-Standard mit einer Platindoublette eine wirkungsverstärkende Krebsimmuntherapie. Die Chemotherapie-Partner wurden aus den Standard-Optionen ausgewählt, weil sie in der Kombination keine Steroid-Prämedikation erforderlich machen, die ggfls. den immunologischen Effekt der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab beeinträchtigen könnte. Insbesondere für NSCLC-Patienten im Stadium IV kann diese Therapiekombination eine Weiterentwicklung der bisherigen Therapieoptionen darstellen und zu besseren und länger anhaltenden Therapieergebnissen führen.

Pemetrexed als Wechsel-Erhaltungstherapie-Option im Vergleichsarm

Pemetrexed ist derzeit die einzige zytostatische Substanz, die in der (Wechsel)-Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen NSCLC sowohl in Bezug auf das progressionsfreie Überleben, als auch das Gesamtüberleben, bei vergleichbar gutem Sicherheitsprofil, einen Effekt zeigen konnte (37). Pemetrexed ist ein antineoplastisches Antifolat. Es unterbricht wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse, die für die Zellreplikation notwendig sind und verhindert somit das Tumorwachstum. Das Antifolat Pemetrexed wirkt dabei an mehreren Angriffspunkten. Es blockiert die Thymidylatsynthase (TS), die Dihydrofolatreduktase (DHFR) und die Glycinamidribonucleotidformyltransferase (GARFT) (38). Diese drei Proteine stellen folatabhängige Schlüsselenzyme der de novo Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden dar. Pemetrexed wird dabei über zwei verschiedene Mechanismen in die Zelle transportiert: a) über den reduzierten Folat-Carrier und b) über membranständige folatbindende Proteintransportsysteme (39). Intrazellulär wird Pemetrexed durch das Enzym Folylpolylglutamatsynthase in Polyglutamatformen überführt. Diese Polyglutamatformen werden in den Zellen zurückgehalten und sind wirksame Inhibitoren von TS und GARFT. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der in Tumorzellen, aber auch zu einem geringeren Maße in normalen Zellen vorkommt. Die bei der Polyglutamatreaktion entstehenden Metaboliten haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in der Zelle führt (40). Bei der Entwicklung von Therapieresistenzen in der Krebstherapie spielt die intratumorale Zell-Heterogenität, vor allem in fortgeschrittenen Stadien der Tumorprogression, eine bedeutende Rolle. Eine wirksame Induktionstherapie zerstört in der Regel einen Großteil des Tumors. Nach erfolgter Induktionstherapie, können durch die Wechsel-Erhaltungstherapie mit einem Zytostatikum mit anderem Wirkmechanismus (wie z.B. Pemetrexed) noch verbleibende Tumorzellvarianten erreicht werden, die auf die Induktionstherapie nicht ansprechen oder die gegen die Erstlinientherapie Resistenzen entwickeln konnten. Da diese Tumorzellvarianten auch Progressionstreiber werden können, stellt die Wechsel-Erhaltungstherapie eine relevante Therapiemodalität in der Erstlinienbehandlung von NSCLC-Patienten dar (41).

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 nicht zielgerichteten Zytostatika, die zielgerichteten monoklonalen Antikörper und die Proteinkinase-Inhibitoren, anhand ihres jeweiligen Signalweges zusammengefasst werden (siehe Tabelle 2-4).

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 (42–44).

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 (45).

Der *Folsäureantagonist* Pemetrexed hemmt an mehreren Stellen folsäureabhängige metabolische Schlüsselenzyme, die für die Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden notwendig sind, darunter Thymidylatsynthase, Dihydrofolatreduktase und Glycinamidribonucleotidformyltransferase. Pemetrexed ist aufgrund der klinischen Datenlage nicht für die Therapie des NSCLC mit Plattenepithelkarzinom-Histologie zugelassen (40).

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 (46, 47).

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 (48, 49).

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 (50).

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 (51).

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 (52).

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 (53).

Bevacizumab ist ein Angiogeneseinhibitor und hemmt die Vaskularisierung des Tumors, indem er zielgerichtet an VEGF bindet. Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet (54).

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- oder ALK-positiven Tumormutationen bei Erwachsenen zugelassen (55).

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 und Osimertinib 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 (56–59).

Inhibitoren des MAPK-Signalwegs: Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib greift simultan an zwei unterschiedlichen Komponenten des MAPK-Signalwegs an, welcher 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 (60, 61).

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 (62–64).

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 und PD-L1 Rechnung getragen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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	(44)
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	(42)
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.	(48)
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%)	(50)
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.	(45)
Ifosfamid (Holoxan®)	L01AA06	(...) Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.	(51)
Mitomycin (Mitomycin 2 medac®)	L01DC03	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter	(52)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
		zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt (...) - nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom	
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 Maßnahme und/oder Strahlentherapie nicht in Frage kommt	(49)
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.	(30)
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.	(40)
Vindesin (ELDISINE® 5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	L01CA03	(...) Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).	(47)
Vinorelbin (Vinorelbin-rathiopharm® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	L01CA04	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung von: – Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Stadium 3 oder 4).	(46)
b) Monoklonale Antikörper			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
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.	(54)
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.	(53)
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] \geq 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 \geq 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.	(55)
c) Proteinkinase-Inhibitoren			
Afatinib (GIOTRIF® 20 mg Filmtabletten GIOTRIF® 30 mg Filmtabletten GIOTRIF® 40 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	(58)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
GIOTRIF® 50 mg Filmtabletten)		(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.	
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.	(64)
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.	(63)
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).	(62)
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.	(60)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
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).	(65)
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.	(57)
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	(56)
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	(59)
Trametinib (Mekinist® 0,5 / 2 mg Filmtabletten)	L01XE25	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.	(61)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
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 tumour 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 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).	nein	03.09.2019	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 (66).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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® 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).	05.03.2019
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 Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) (siehe Abschnitt 5.1).	03.09.2019
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 entnommen (66, 67).

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. 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.
 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer: Version 5.2019 - June 7, 2019 2019.
 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. Accord Healthcare Ltd. Public Assessment Report (DCPAR) Carboplatin 10mg/ml concentrate for solution for infusion UK/H/1126/01//DC 2009.
26. 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.
27. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014; 740:364–78.
28. 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.
29. 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.
30. Celgene Europe B.V. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Stand Juli 2018.
31. Chan OT, Yang LX. The immunological effects of taxanes. *Cancer Immunol Immunother* 2000; 49(4-5):181–5.
32. Soliman HH. nab-Paclitaxel as a potential partner with checkpoint inhibitors in solid tumors. *Onco Targets Ther* 2017; 10:101–12.
33. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. 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.
35. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 2007; 13(9):1050–9.
36. Liu SV, Powderly JD, Camidge DR, Ready N, Heist RS, Hodi FS et al. Safety and efficacy of MPDL3280A (anti-PDL1) in combination with platinum-based doublet chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 2015; 33(15_suppl):8030.
37. Minami S, Kijima T. Pemetrexed in maintenance treatment of advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer (Auckl)* 2015; 6:13–25.
38. Zhao R. Enter Alimta(R): A New Generation Antifolate. *Oncologist* 2004; 9(3):242–4.
39. Chattopadhyay S, Moran RG, Goldman ID. Pemetrexed: Biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(2):404–17.
40. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA®: Stand Januar 2019.
41. Polo V, Besse B. Maintenance strategies in stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC): In which patients, with which drugs? *Ann Oncol* 2014; 25(7):1283–93.
42. TEVA GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Januar 2017.
43. 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.
44. TEVA GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2016.
45. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Januar 2015.
46. ratiopharm GmbH. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand Mai 2017.
47. STADApharm GmbH. Fachinformation ELDISINE®: Stand Februar 2019.
48. ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2019.
49. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml: Stand November 2016.
50. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Riboposid®: Stand; Juni 2018.
51. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan: Stand September 2018.
52. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac: Stand Mai 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

53. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand November 2016.
54. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin®: Stand April 2019.
55. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Mai 2019.
56. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA® 250 mg Filmtabletten: Stand April 2018.
57. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva®: Stand November 2018.
58. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® Filmtabletten: Stand: Juni 2018.
59. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg Filmtabletten / TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten: Stand August 2018.
60. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar® 50 mg Hartkapseln / Tafinlar® 75 mg Hartkapseln: Stand Februar 2019.
61. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Mekinist® Filmtabletten: Stand Februar 2019.
62. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XALKORI® 200/ 250 mg Hartkapseln: Stand Februar 2019.
63. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Stand April 2019.
64. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa®: Stand Mai 2018.
65. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vizimpro 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten: Stand April 2019.
66. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019.
67. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019.