

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: 02.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Rezeptoren und zugehörige Liganden, die im Krebsimmunzyklus an der Inaktivierung der CTL beteiligt sind.....	8
Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01C: Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, L01CB: Podophyllotoxin-Derivate.....	16
Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01X: Andere antineoplastische Mittel, L01XA: Platin-haltige Verbindungen	17
Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01D: Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen, L01DB: Anthracycline und verwandte Substanzen	17
Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01A: Alkylierende Mittel, L01AD: Nitrosoharnstoffe.....	18
Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01C: Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, L01CA: Vinka-Alkaloide und verwandte Mittel	18
Tabelle 2-9: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01A: Alkylierende Mittel, L01AA: Stickstofflost-Analoga.....	19
Tabelle 2-10: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-11: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete (AWG) des zu bewertenden Arzneimittels.....	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach (10))	7
Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach (23))	9
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 (11))	10
Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach (23))	11
Abbildung 5: Rationale der Kombination von Atezolizumab und zytotoxischer Chemotherapie	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
APC	Antigen-präsentierende Zelle (Antigen-presenting cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CD28	Cluster of differentiation 28
CTL	Zytotoxischer T-Lymphozyt (Cytotoxic T-lymphocyte)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage (Extensive stage small cell lung cancer)
FDA	Food and Drug Administration
IgG1	Immunoglobulin-G1
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major histocompatibility complex)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
PD-1	Programmed death 1
PD-L1 (-L2)	Programmed death-ligand 1 (-ligand 2)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PZN	Pharmazentralnummer
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-cell receptor)
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer)
UC	Urothelkarzinom (Urothelial carcinoma)
US	United States
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

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	1.200 mg/20 ml	1 Durchstechflasche à 20 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC = Small cell lung cancer) gehört mit ca. 10.000 Neuerkrankungen in Deutschland (Prognose des Robert-Koch-Instituts für 2018 (1)) zu den Malignomen mittlerer Häufigkeit. Das SCLC ist ein hoch aggressiver, schnell wachsender Tumor mit einer 5-Jahres-Mortalität von über 90% (2). Aufgrund dieser biologischen Eigenschaft spricht das SCLC in der Regel gut auf die Chemotherapie an. Nach der Erstlinientherapie tritt aber typischerweise auch rasch eine (ggf. erneute) Progression der Erkrankung auf, für die es nur noch sehr wenige therapeutische Optionen gibt (3–5).

Im Gegensatz zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC = Non-small cell lung cancer) wurden beim SCLC in den letzten Dekaden so gut wie keine therapeutischen Innovationen zugelassen. Somit ist der therapeutische Bedarf noch immer entsprechend hoch (s. Modul 3 dieses Dossiers).

Die im vorliegenden Dossier dargestellte Kombinationstherapie mit Atezolizumab und der zytotoxischen Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und Etoposid zeigt in ihren Einzelementen Übereinstimmung mit bereits verfügbaren Therapieoptionen, ist aber im synergistischen Wirkmechanismus der Kombination einzigartig und neuartig. Die Publikation der positiven Daten der pivotalen Studie IMpower133 zum Gesamt- und progressionsfreien Überleben (6) hat dazu geführt, dass das Behandlungsschema bereits in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen wird (7); gleichzeitig hat die United States (US) Food and Drug Administration (FDA) für die Kombination nach einem beschleunigten Zulassungsverfahren am 18. März 2019 die Zulassung erteilt (8).

Wirkmechanismus von Atezolizumab

Atezolizumab (Tecentriq®) ist der weltweit 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 unterstützt die körpereigene Abwehr gegen die durch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL = Cytotoxic T-lymphocyte) 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 (9). Beide Checkpoints spielen eine wichtige Rolle bei dem Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Tumor. Dies ist in Abbildung 1 zum Krebsimmunzyklus anschaulich dargestellt.

Krebsimmunzyklus

Unter dem Begriff Krebsimmunzyklus werden verschiedene Prozesse verstanden, die notwendig sind, damit das Immunsystem Krebszellen erkennt, angreift und vernichtet. In diesem Prozess sind insbesondere folgende Schritte relevant (10, 11): 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 CTL (Schritte 6-7 in Abbildung 1).

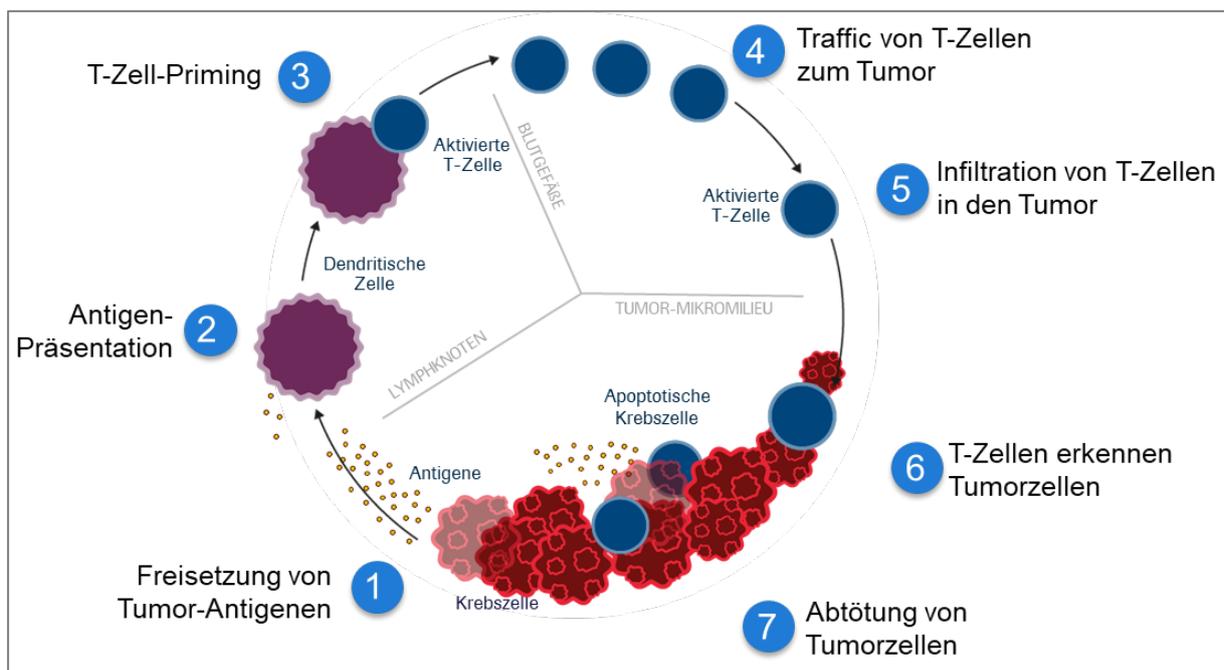


Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach (10))

Innerhalb des Krebsimmunzyklus spielen folgende Prozesse für den Wirkmechanismus von Atezolizumab in der Monotherapie sowie in Kombination mit der zytotoxischen Chemotherapie die wichtigste Rolle:

PD-L1-vermittelte Inaktivierung von CTL

- Tumore verfügen über unterschiedliche Mechanismen, mit denen durch Veränderungen der Tumorzellen selbst oder der Tumorumgebung die körpereigenen Abwehrreaktionen des Krebsimmunzyklus unterdrückt werden (12–16). Der Tumor entzieht sich somit der Zerstörung durch das Immunsystem („Tumor Escape“). Tabelle 2-3 fasst die an diesen Mechanismen beteiligten wichtigsten Rezeptoren und Liganden zusammen:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Molekül	Rezeptor/Ligand	Expressionsort	Interaktionspartner	Funktion
PD-1	Rezeptor	CTL	PD-L1, PD-L2	Inhibitorisch
B7.1	Rezeptor	APC CTL	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; CTL: Zytotoxischer T-Lymphozyt; CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; PD-1: Programmed death 1; PD-L1 (-L2): Programmed death-ligand 1 (-ligand 2)

- Ein wichtiger Mechanismus, mit dem sich Tumorzellen vor der Zerstörung durch den Krebsimmunzyklus schützen, ist die Bindung von PD-L1 an PD-1 und die dadurch vermittelte Inaktivierung von CTL: Zahlreiche Tumore exprimieren auf ihrer Zelloberfläche den Liganden PD-L1 (17). 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 (18).
- PD-1 hat zwei Bindungspartner, neben PD-L1 auch den Liganden PD-L2 (19). 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 (20–22). Sobald der auf der Tumorzelle befindliche PD-L1 an den PD-1-Rezeptor auf der aktivierten CTL 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 CTL.

Des Weiteren wird B7.1 nicht nur auf T-Zellen, sondern auch auf Antigen-präsentierenden Zellen (APC = Antigen-presenting cells), 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-assoziiertes Protein 4 [Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4]) Signal während des Primings auslösen (siehe Abbildung 2).

Zusätzlich zu der oben beschriebenen, durch PD-L1-Expression auf Tumorzellen vermittelten CTL-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 (MHC = Major histocompatibility complex) und den T-Zell-Rezeptor (TCR = T-cell receptor), verdrängen CTLA-4 und PD-L1 die CD28-Bindungsstellen und verhindern so das Priming und ein Überschießen der Immunreaktion (23).

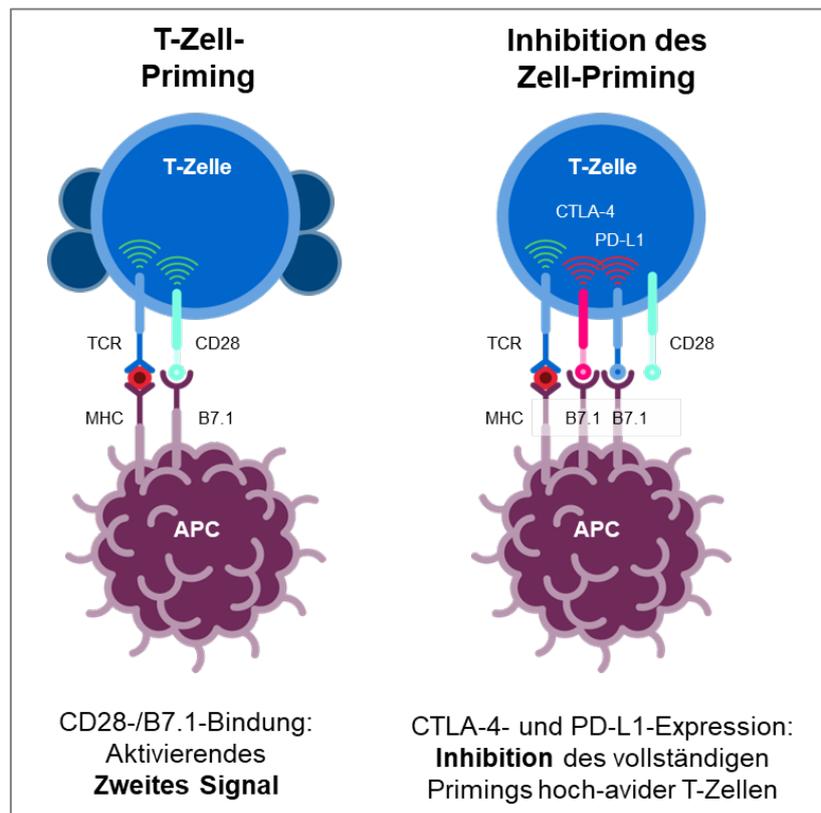


Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach (23))

APC: Antigen-präsentierende Zelle; CD28: Cluster of differentiation 28; CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TCR: T-Zell-Rezeptor

Wiederherstellung Tumor-toxischer Signalachsen durch Atezolizumab durch zwei unterschiedliche 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 CTL hervorgerufene Immunreaktionen abmildern (Abbildung 3) (11, 24).

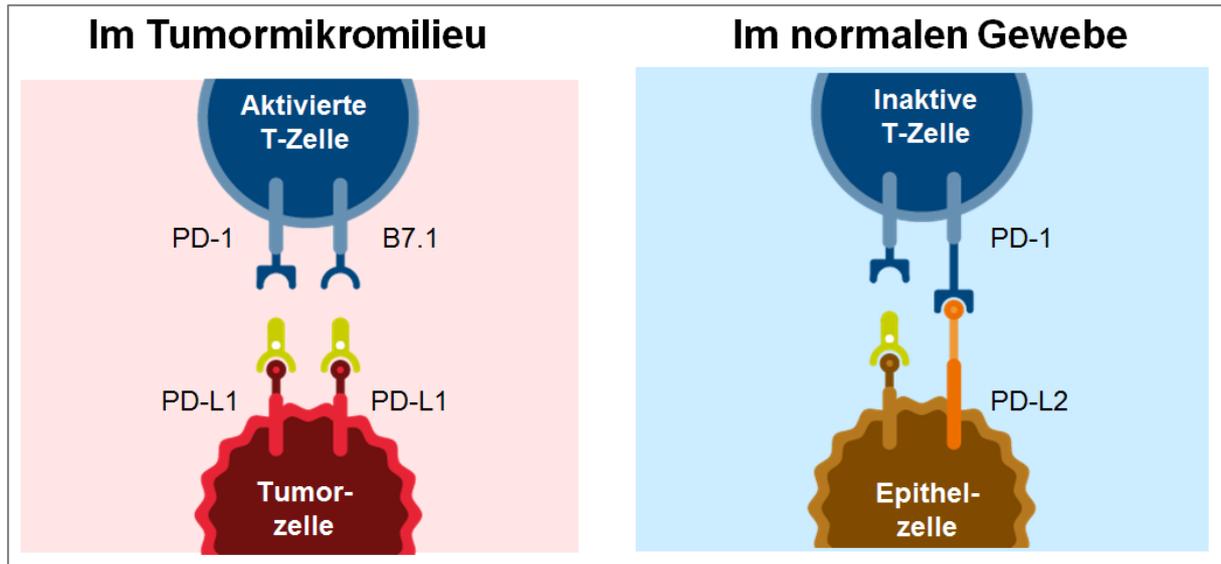


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Atezolizumab: Blockierte Bindung zwischen PD-L1 und PD-1 sowie zwischen PD-L1 und B7.1 bei unbeeinflusster Bindung von PD-L2 an PD-1 (eigene Abbildung nach (11))

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 ein Priming der T-Zellen stattfindet und diese über die Blutbahn ihr Ziel – die Tumor-Mikroumgebung – erreichen können (siehe Abbildung 4).

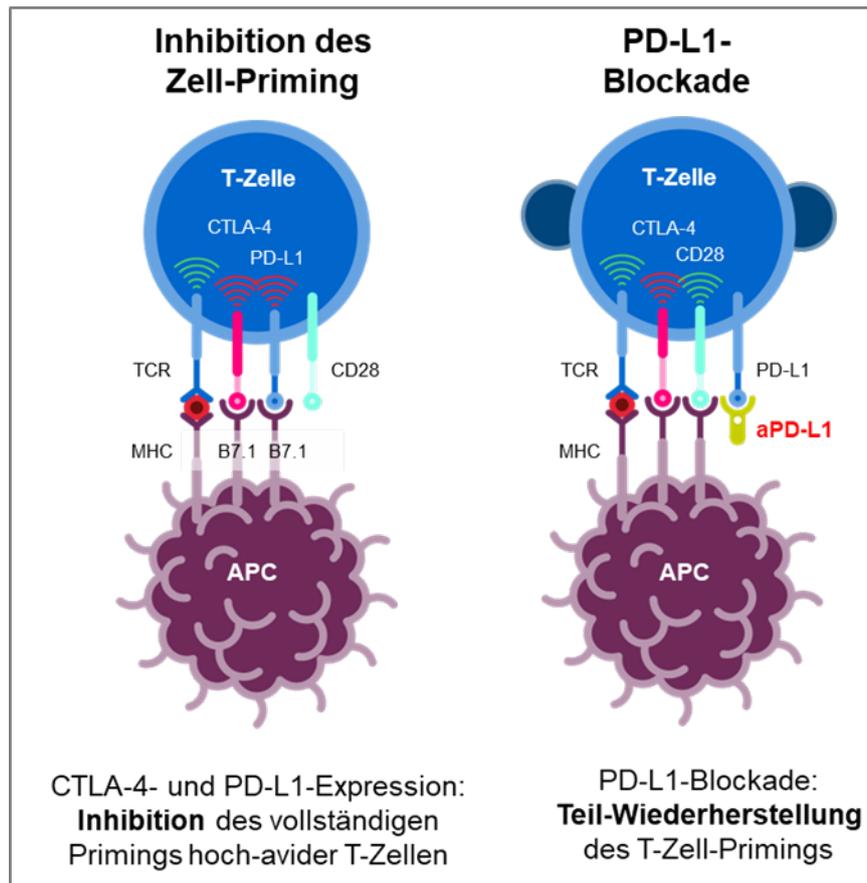


Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach (23))

APC: Antigen-präsentierende Zelle; aPD-L1: anti-PD-L1 Antikörper; CD28: Cluster of differentiation 28; CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; PD-L1: Programmed death-ligand 1; TCR: T-Zell-Rezeptor

Heute verfügbare PD-1-Inhibitoren haben 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 zu einer Zunahme von zirkulierenden zytotoxischen T-Zellen mit spezifischen Bindungsstellen für das Tumorantigen (25, 26). Ob durch diesen Mechanismus die Wirksamkeit gegenüber 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 dem CTL und der APC – und damit eine wichtige immunregulatorische Funktion – aufrecht (19). So kann das Risiko überschießender Immunreaktionen außerhalb des Tumorgewebes verringert werden. Tierversuche im Infektionsmodell stützen diese Annahme (27).

Atezolizumab ist seit dem 21.09.2017 als Monotherapie für die Zweitlinientherapie des NSCLC und die Erst- und Zweitlinientherapie des Urothelkarzinoms (UC = Urothelial carcinoma) zugelassen. Seit dem 07.03.2019 ist Atezolizumab zudem auch in der Kombinationstherapie mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin in der Erstlinientherapie

des metastasierten non-squamous NSCLC, seit dem 26.08.2019 in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Erstlinientherapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC = Triple-negative breast cancer), sowie seit dem 03.09.2019 in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC, zugelassen (siehe auch Tabelle 2-11).

Seit dem 03.09.2019 ist Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin nun auch zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium Extensive Stage (ES-SCLC = Extensive stage small cell lung cancer) zugelassen.

Wirkmechanismus von Etoposid

Etoposid ist ein Derivat eines natürlichen Toxins, das aus der Wurzel des immergrünen amerikanischen Maiapfels (*Podophyllum peltatum*) gewonnen wird. Etoposid ist ein potenter Hemmstoff des Enzyms Topoisomerase II, das für die Desoxyribonukleinsäure (DNA = Deoxyribonucleic acid)-Replikation im Rahmen der Zellteilung essenziell ist. Dadurch kommt es zum sogenannten „programmierten Zelltod“ (Apoptose). Darüber hinaus führt die Hemmung der Topoisomerase II zur Bildung stabiler spaltbarer DNA-Komplexe, woraus Einzel- und Doppelstrang-Brüche in der DNA resultieren; dies verstärkt die Zytotoxizität von Etoposid (28, 29).

Wirkmechanismus von Carboplatin

Der seit den frühen 1970er Jahren (30) bekannte Wirkmechanismus der komplexgebundenen Platinatome (neben dem zur Behandlung des SCLC zugelassenen Cisplatin und Carboplatin gehört dazu auch der nicht zugelassene Wirkstoff Oxaliplatin) besteht in der Bildung von Querverbindungen von benachbarten Basen der DNA, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt sind. Diese Verbindungen können auf dem gleichen (Intrastrang-Vernetzung) oder einem benachbarten (Interstrang-Vernetzung) DNA-Strang auftreten. Dadurch wird die DNA-Synthese zum Erliegen gebracht und somit die Zellteilung gehemmt. Zusätzlich bewirken die komplexgebundenen Platinatome Punktmutationen und hemmen die Telomeraseaktivität. Durch diese Mechanismen wird der programmierte Zelltod (Apoptose) eingeleitet (31–35). 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 (36).

Pharmakologische und medizinische Rationale für die Kombinationsbehandlung

Rationale der Kombination von Etoposid und Platin

Seit Beginn der klinischen Entwicklung dieser Wirkstoffe ist bekannt, dass die Wirkmechanismen von Etoposid und komplexgebundenen Platinatomen – wie sich aus der obigen Kurzdarstellung ergibt – synergistisch sind (37). Beim SCLC ist diese Kombination aufgrund der gegenüber den Einzelwirkstoffen (und anderen Chemotherapeutika[-kombinationen]) deutlich höheren objektiven Ansprechrates seit geraumer Zeit der national und inter-

national akzeptierte Goldstandard (5, 38, 39). Allerdings ist das Ansprechen des fortgeschrittenen SCLC auf diese Behandlung nicht nachhaltig. Typischerweise kommt es bereits nach wenigen Monaten zu einem erneuten Fortschreiten der Erkrankung, bei dem die Auswahl an therapeutischen Alternativen dann sehr begrenzt ist. Bei weniger als der Hälfte der Patienten beträgt das progressionsfreie Überleben (PFS = Progression-free survival) ≥ 6 Monate (40), hier kann eine erneute Behandlung mit der Kombination Etoposid/Platin erfolgen; bei früherem Progress steht als zugelassene Alternative nur Topotecan zur Verfügung (5, 41).

Rationale der Kombination von Chemo- und Immuntherapie

In den zurzeit vorliegenden klinischen Studien zur Krebsimmuntherapie mit anti-PD-L1- und anti-PD-1-Antikörpern zeigt sich insgesamt, dass nur ein Teil der Patienten auf die Behandlung mit der Checkpoint-Blockade ansprechen, diese aber bei guter Verträglichkeit sehr nachhaltig von der Behandlung profitieren (42, 43). Zudem ist nur ein Teil der Malignome aufgrund der hohen Mutationslast nativ empfindlich gegenüber der Krebsimmuntherapie. Das maligne Melanom, NSCLC und UC sind aufgrund ihrer hohen Mutationslast auch in der Monotherapie für die Checkpoint-Blockade prädestiniert (44). Bei anderen Entitäten ist die Kombination mit weiteren Wirkstoffen erforderlich, um eine ausreichende Wirksamkeit sicherzustellen. Idealerweise sollte ein Kombinationspartner dabei möglichst viele der folgenden Eigenschaften aufweisen:

- Erhöhung der Ansprechrate auf die Checkpoint-Blockade
- Wirkungsverstärkung der Immuntherapie, auch bei Patienten, die ansprechen
- Eigenständige antineoplastische Wirksamkeit als Einzelsubstanz
- Möglichst wenige und gut kontrollierbare Wechselwirkungen mit dem anti-PD-(L)1-Antikörper
- Gutes Nebenwirkungsprofil, um den Vorteil der Krebsimmuntherapie gegenüber zielgerichteter Therapien bzw. einer Chemotherapie in der Verträglichkeit nicht aufzuheben

Beim SCLC zeichnet sich der therapeutische Goldstandard Etoposid plus Platin durch eine hohe Ansprechrate aus, der Wirkmechanismus erschöpft sich aber rasch. Auf der anderen Seite hat die Checkpoint-Blockade beim SCLC zwar ermutigende Ergebnisse gezeigt, dies allerdings nur bei einem kleinen Teil der Patienten (z. B. zeigten nur 10% der Patienten ein objektives Ansprechen auf die Monotherapie mit Nivolumab (45)), der sich derzeit aufgrund fehlender prädiktiver Merkmale nicht ausreichend charakterisieren lässt (46).

In der Phase I-Studie PCD4989g (NCT01375842) wurden 17 Patienten mit refraktärem oder rekurrentem SCLC mit Atezolizumab als Monotherapie behandelt (47). Es zeigten sich eine vielversprechende Aktivität der Einzelsubstanz, besonders in Form des relativ langen Ansprechens der Responder, und eine gute Verträglichkeit. Allerdings war die Ansprechrate

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

mit 1/17 Patienten (zusätzlich 2 Patienten mit ‚stable disease‘) so niedrig, dass der Monotherapie-Ansatz in der weiteren klinischen Erprobung nicht weiterverfolgt wurde.

Die Rationale für die Kombination der Chemotherapie mit Etoposid und einer Platinverbindung auf der einen mit dem Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab auf der anderen Seite ist dabei überzeugend (48–51) (Abbildung 5):

1. Während die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab aufgrund ihres Wirkmechanismus bis zu mehrere Wochen benötigt, bis die Wirkung einsetzt, wirkt die zytotoxische Chemotherapie sofort ab der ersten Verabreichung. Dies ist bei einer hoch aggressiv verlaufenden Erkrankung wie dem SCLC besonders wichtig.
2. Die zytotoxische Kombinationschemotherapie führt zu einer massenhaften Apoptose von Tumorzellen und damit einem massiven Anfall von Tumorzell-Antigenen, die von den APC im Lymphknoten den nativen T-Zellen präsentiert werden können. Entsprechend werden zahlreiche reife zytotoxische T-Zellen in den Kreislauf freigesetzt, die mit dem entsprechenden Antigen „geprimed“ wurden und die verbleibende (oder rekurrende) Tumorzellpopulation gezielt attackieren können.
3. Durch die PD-L1-Blockade wird einerseits das Priming im Lymphknoten gefördert (25, 26), andererseits der evasive Mechanismus der PD-L1-Expression der Tumorzellen blockiert, sodass sich die Tumorzellen dem Angriff der T-Zellen nicht entziehen können (11, 24).
4. Eine platinhaltige Chemotherapie führt in vielen Fällen zu einer Hochregulierung der PD-L1-Expression im Tumor (52–55), was formal die Wirksamkeit der PD-L1-Blockade verbessert.

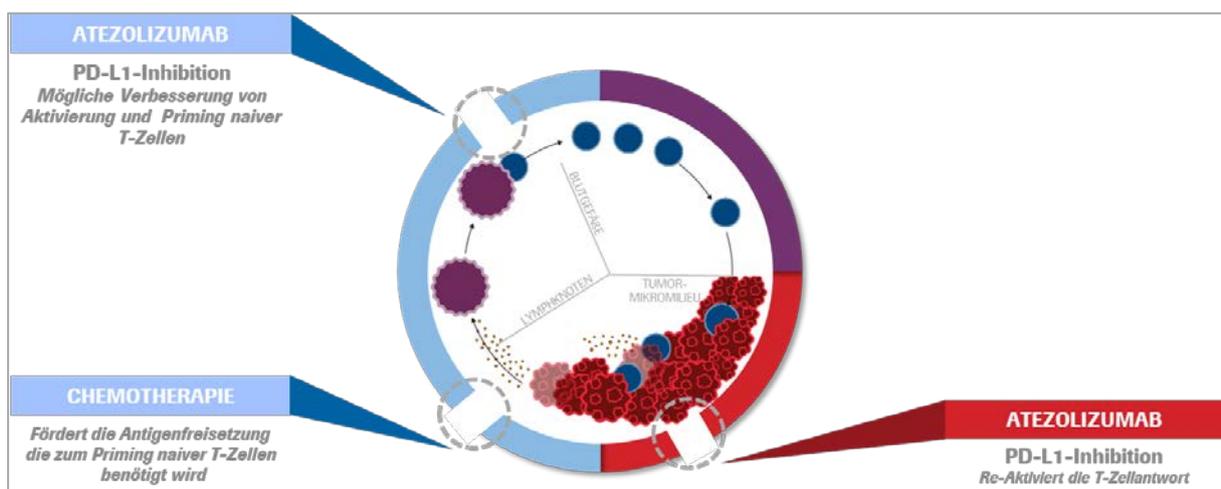


Abbildung 5: Rationale der Kombination von Atezolizumab und zytotoxischer Chemotherapie

PD-L1: Programmed death-ligand 1

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Therapieschema der Studie IMpower133 wird als Kombinationspartner von Etoposid in der Chemotherapie Carboplatin eingesetzt, da es nach der vorliegenden Evidenz bei gleicher Wirksamkeit etwas besser verträglich ist als Cisplatin (56). Dabei erfolgt die Induktionsbehandlung mit der Kombination aus Chemotherapie und Checkpointblockade; anschließend wird eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab bis zum Progress der Erkrankung bzw. dem Auftreten intolerabler Toxizität verabreicht. Die Behandlung von Patienten über den Progress hinaus ist im Ermessen des behandelnden Arztes möglich. Die kombinierte Induktionsbehandlung bestehend aus Chemotherapie und Krebsimmuntherapie mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab hat dabei gegenüber sequentiellen Schemata den Vorteil, dass das T-Zell-Priming zeitgleich mit dem hohen Antigenanfall gefördert wird, wodurch sich besonders nachhaltig tumorspezifische zytotoxische T-Zell-Populationen entwickeln können.

Das körpereigene System der Tumorabwehr kann durch die Erhaltungstherapie mit Atezolizumab nachhaltig unterstützt und der Krebsimmunzyklus durch T-Zell-vermittelte Zytotoxizität mit entsprechendem Antigenanfall weiter aufrechterhalten werden.

Zusammengefasst stellt die Erstlinien-Kombinationstherapie mit Etoposid, Carboplatin und Atezolizumab eine rational sehr gut zu begründende und erfolgversprechende neue Modalität in einem Anwendungsgebiet dar, in dem infolge des Fehlens von Innovationen in den letzten Dekaden ein äußerst hoher therapeutischer Bedarf zu konstatieren ist. Dieser wird im Modul 3 des vorliegenden Dokuments näher beschrieben.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen SCLC kommen in Deutschland derzeit aufgrund des Zulassungsstatus ausschließlich Chemotherapien entsprechend folgenden Modalitäten in Frage:

- a) Chemotherapie mit Etoposid in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin
- b) Chemotherapie mit Anthracyclinen
- c) Chemotherapie mit Lomustin
- d) Chemotherapie mit Vincristin
- e) Chemotherapie mit Cyclophosphamiden

Topotecan ist ausschließlich in der Zweitlinie zugelassen (57) und auch nur dort von den Leitlinien empfohlen (5, 41).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Andere für die Behandlung des SCLC zugelassene Wirkstoffe (Anthracycline, Lomustin, Vincristin, Cyclophosphamide) werden aufgrund der nicht ausreichenden Evidenz für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Praxis nicht eingesetzt und für die Erstlinientherapie auch in Leitlinien nicht empfohlen (5, 41).

Ohne Zulassung, aber in deutschen Leitlinien empfohlen (5, 41), werden dagegen Paclitaxel, Trofosamid und Irinotecan eingesetzt.

Werden sowohl Zulassungsstatus als auch Evidenz betrachtet, kommt für die Erstlinienbehandlung des SCLC in Deutschland derzeit ausschließlich die Chemotherapie mit Etoposid (58) in Kombination mit Cisplatin (59) oder Carboplatin (60) in Frage.

Nachfolgend werden die in Deutschland zugelassenen bzw. in Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe für die Erstlinienbehandlung des SCLC, entsprechend der Auflistung von a) – e) aufgeführt und deren Wirkmechanismus für die Abgrenzung zum Wirkmechanismus der Kombinationstherapie mit Etoposid, Carboplatin und Atezolizumab kurz erläutert.

Zu a) Wirkmechanismen der Kombinationschemotherapie mit Etoposid und Carboplatin oder Cisplatin

Der Wirkmechanismus dieser Kombination wurde bereits zuvor erläutert.

Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01C: Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, L01CB: Podophyllotoxin-Derivate

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Etoposid (58)	z. B. Etoposid [®]	Kombinationstherapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms	L01CB01
Stand: 05.08.2019 ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01X: Andere antineoplastische Mittel, L01XA: Platin-haltige Verbindungen

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Carboplatin (60)	z. B. Carboplatin Kabi	Behandlung von kleinzelligem Lungenkarzinom	L01XA02
Cisplatin (59)	z. B. Cisplatin Teva®	Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms	L01XA01
Stand: 05.08.2019 ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code			

Zu b) Wirkmechanismen der Chemotherapie mit Anthracyclinen

Anthracycline gehören zur Gruppe der zytotoxischen Antibiotika und werden aus verschiedenen Streptomyces-Arten isoliert bzw. synthetisiert. Der Wirkmechanismus der Anthracycline ähnelt dem des zuvor beschriebenen Etoposid: Anthracycline binden das für die DNA-Replikation notwendige Enzym Isomerase II α und interkalieren in die DNA, wodurch eine weitere Nukleinsäuresynthese unterbunden wird (61, 62). Der zytotoxische Effekt wird durch die Bildung freier Radikale, die Doppelstrangbrüche der DNA erzeugen können, das Lösen von Histonen aus der DNA sowie eine Erhöhung der Permeabilität der Zellmembran verstärkt (63).

Als erstes Anthracyclin wurde im Jahr 1963 Daunorubicin aus Streptomyces coeruleorubidus isoliert (64). Das erste, auch gegen solide Tumoren wirksame Anthracyclin war Doxorubicin (auch als Adriamycin bezeichnet) (65). Epirubicin wurde im Jahr 1980 entwickelt, um ein besseres Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Anthracycline zu erreichen (66).

Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01D: Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen, L01DB: Anthracycline und verwandte Substanzen

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Doxorubicin (67)	z. B. Doxorubicin- hydrochlorid Teva®	Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)	L01DB01
Epirubicin (68)	z. B. Epirubicin onkovis	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	L01DB03
Stand: 05.08.2019 ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom			

Zu c) Wirkmechanismen der Chemotherapie mit Lomustin

Lomustin gehört zur Gruppe der Alkylanzien, die aus dem Senfgas abgeleitet sind, welches im Ersten Weltkrieg als Kampfstoff eingesetzt wurde. Zur Gruppe der Alkylanzien gehört auch das 1942 weltweit als erstes zur Chemotherapie von Tumorerkrankungen eingesetzte Stickstofflost Mechlorethamin (69).

Lomustin ist ein in den 1970er Jahren entwickelter Nitrosoharnstoff (70). Nitrosoharnstoffe alkylieren nach ihrem Zerfall die DNA sowohl mono- als auch bifunktionell und übertragen ihre Isocyanatgruppe auf verschiedene Proteine (sogenannte Carbamoylierung). Bei diversen Enzymen, so auch bei der DNA-Polymerase, führt diese Carbamoylierung zur Hemmung bzw. Inaktivierung und erschwert so die Reparatur der DNA (71, 72).

Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01A: Alkylierende Mittel, L01AD: Nitrosoharnstoffe

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Lomustin (73)	Cecenu [®]	In Kombinationstherapie bei Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom)	L01AD02
Stand: 05.08.2019 ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code			

Zu d) Wirkmechanismen der Chemotherapie mit Vincristin

Vincristin ist ein Vinka-Alkaloid; der seit den 1960er Jahren bekannte Wirkmechanismus dieser Substanzen besteht in einer intrazellulären Bindung des Proteins Tubulin, die die Formation der für die Mitose erforderlichen Mikrotubuli hemmt und damit die Zellteilung unterbindet (zytostatischer Effekt) (74–76).

Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01C: Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, L01CA: Vinka-Alkaloide und verwandte Mittel

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Vincristin (76)	Vincristinsulfat-TEVA [®]	Behandlung von soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom	L01CA02
Stand: 05.08.2019 ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code			

Zu e) Wirkmechanismen der Chemotherapie mit Cyclophosphamiden

Cyclophosphamid ist ein Stickstofflost-Analogen, das in den 1950er Jahren in Deutschland entwickelt wurde (77–79). Cyclophosphamid und seine Derivate sind an sich unwirksame Prodrugs, die in der Leber verstoffwechselt werden und somit ihre aktiven Wirkstoffe freisetzen. Der aktive Bestandteil Phosphoramid-Mustard bewirkt eine DNA-Strangvernetzung; diese bringt die DNA-Synthese zum Erliegen und hemmt so die Zellteilung, was – ähnlich wie bei den Platinverbindungen – letztlich den programmierten Zelltod (Apoptose) einleitet (80–82).

Tabelle 2-9: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01A: Alkylierende Mittel, L01AA: Stickstofflost-Analoga

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Cyclophosphamid (83)	Endoxan	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	L01AA01
Ifosfamid (84)	Holoxan	Kleinzelliges Bronchialkarzinom. Zur Kombinationschemotherapie	L01AA06
Stand: 05.08.2019 ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code			

Zusammenfassend zeigt sich, dass die therapeutischen Möglichkeiten bei einer Erkrankung an einem SCLC über die vergangenen Jahre nahezu unverändert geblieben sind. Neben Zytostatika und Atezolizumab, als bislang einzigem monoklonalem Antikörper, sind für die Behandlung des ES-SCLC derzeit in Deutschland, anders als beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, keine Immun- oder zielgerichteten Therapien zugelassen.

Der Wirkmechanismus der Kombination der Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid auf der einen und der Checkpointblockade mit Atezolizumab auf der anderen Seite ist pharmakologisch plausibel (s. o.). Auch die PD-L1/PD-1-Blockade allein stellt im Anwendungsgebiet SCLC einen vollkommen neuen Therapieansatz dar und kommt bisher in der Erstlinientherapie noch nicht zur klinischen Anwendung. Vorteil der kombinierten Induktionsbehandlung mit nachfolgender Erhaltungstherapie ist dabei die schnelle Wirkung bereits ab der ersten Verabreichung verbunden mit der nachhaltigen körpereigenen Tumorabwehr durch die Aktivierung des Krebsimmunzyklus.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-10 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-10: 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 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).	nein	03.09.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-10 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben der deutschen Fachinformation Tecentriq[®] mit Stand September 2019 (85).

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 2-11 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-11: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete (AWG) des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)</p> <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). 	<p>21.09.2017 Einschränkung des AWG (fett markiert): 02.07.2018</p>
<p>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).</p>	<p>21.09.2017</p>
<p>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).</p>	<p>05.03.2019</p>
<p>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.</p>	<p>26.08.2019</p>
<p>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).</p>	<p>03.09.2019</p>
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AWG: Anwendungsgebiet; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; UC: Urothelkarzinom</p>	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-11 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen entsprechen den Angaben in den deutschen Fachinformationen zu Tecentriq® mit Stand September 2019 (85, 86).

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 sowie 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 = World Health Organization) recherchiert. Der Zulassungsstatus wurde der Fachinformation des jeweiligen 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. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). 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? \[aufgerufen 12.08.2019\]](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf? [aufgerufen 12.08.2019]).
2. Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now?-a review. Transl Lung Cancer Res 2016; 5(1):26–38.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. Baize N, Monnet I, Greillier L, Quere G, Kerjouan M, Janicot H et al. Second-line treatments of small-cell lung cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17(11):1033–43.
4. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: Implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(9):549–61.
5. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0., AWMF-Registernummer: 020/007OL. Stand: 02.2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [aufgerufen 16.08.2019].
6. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23):2220–9.
7. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer: Version 2.2019. Stand: 08.2019. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf. [aufgerufen 27.08.2019].
8. Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs - FDA approves atezolizumab for extensive-stage small cell lung cancer: Pressemitteilung vom 19.03.2019. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-extensive-stage-small-cell-lung-cancer>. [aufgerufen 16.07.2019].
9. 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.
10. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39(1):1–10.
11. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular Pathways: Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy — Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1. *Clin Cancer Res* 2012; 18(24):6580–7.
12. 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.
13. Lyday B, Chen T, Kesari S, Minev B. Overcoming tumor immune evasion with an unique arbovirus. *J Transl Med* 2015; 13:3.
14. Seliger B. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs* 2005; 19(6):347–54.
15. Spranger S, Gajewski TF. Tumor-intrinsic oncogene pathways mediating immune avoidance. *Oncoimmunology* 2016; 5(3):e1086862.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Tomasi TB, Magner WJ, Khan ANH. Epigenetic regulation of immune escape genes in cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(10):1159–84.
17. 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.
18. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:677–704.
19. 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.
20. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010; 236:219–42.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L1 interacts specifically with B7-1 to inhibit T cell proliferation. *Immunity* 2007; 27(1):111–22.
26. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity* 2016; 44(5):955–72.
27. 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.
28. Chen GL, Yang L, Rowe TC, Halligan BD, Tewey KM, Liu LF. Nonintercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II. *J Biol Chem* 1984; 259(21):13560–6.
29. van Maanen JM, Retèl J, Vries J de, Pinedo HM. Mechanism of action of antitumor drug etoposide: A review. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(19):1526–33.
30. Rosenberg B. Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy. *Naturwissenschaften* 1973; 60(9):399–406.
31. Eastman A. Activation of programmed cell death by anticancer agents: Cisplatin as a model system. *Cancer Cells* 1990; 2(8-9):275–80.
32. Jordan P, Carmo-Fonseca M. Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57(8-9):1229–35.
33. Reed E. Cisplatin. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1999; 18:144–51.

34. Trimmer EE, Essigmann JM. Cisplatin. *Essays Biochem* 1999; 34:191–211.
35. Chu G. Cellular responses to cisplatin. The roles of DNA-binding proteins and DNA repair. *J Biol Chem* 1994; 269(2):787–90.
36. 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.
37. Canetta R, Hilgard P, Florentine S, Bedogni P, Lenaz L. Current development of podophyllotoxins. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 7(2-3):93–8.
38. Chan BA, Coward JIG. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5 Suppl 5:S565-78.
39. Wilkinson E. Gold-standard treatment for lung cancer defends its title. *Lancet Oncol* 2006; 7(6):459.
40. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A et al. Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4787–92.
41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC): Leitlinie C34.90. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: 04.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc>. [aufgerufen 23.08.2019].
42. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Atezolizumab (Tecentriq®): Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie; 25.09.2017; URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/315/>.
43. Marciscano AE, Madan RA. Targeting the Tumor Microenvironment with Immunotherapy for Genitourinary Malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19(3):16.
44. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499(7457):214–8.
45. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): A multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7):883–95.
46. Schmid S, Früh M. Immune checkpoint inhibitors and small cell lung cancer: What's new? *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 13):S1503-S1508.
47. Sequist LV, Chiang A, Gilbert J, Gordon M, Conkling PR, Thompson D et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Ia atezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *Ann Oncol* 2016; 27(suppl_6).

48. Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, Ghiringhelli F. Combining immunotherapy and anticancer agents: The right path to achieve cancer cure? *Ann Oncol* 2015; 26(9):1813–23.
49. Lazzari C, Karachaliou N, Bulotta A, Viganó M, Mirabile A, Brioschi E et al. Combination of immunotherapy with chemotherapy and radiotherapy in lung cancer: Is this the beginning of the end for cancer? *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10:1758835918762094.
50. Spigel DR, Socinski MA. Rationale for chemotherapy, immunotherapy, and checkpoint blockade in SCLC: Beyond traditional treatment approaches. *J Thorac Oncol* 2013; 8(5):587–98.
51. Zheng H, Zeltsman M, Zauderer MG, Eguchi T, Vaghjiani RG, Adusumilli PS. Chemotherapy-induced immunomodulation in non-small-cell lung cancer: A rationale for combination chemoimmunotherapy. *Immunotherapy* 2017; 9(11):913–27.
52. Leduc C, Adam J, Louvet E, Sourisseau T, Dorvault N, Bernard M et al. TPF induction chemotherapy increases PD-L1 expression in tumour cells and immune cells in head and neck squamous cell carcinoma. *ESMO Open* 2018; 3(1):e000257.
53. Lin W, Chen M, Le Hong, Zhao H, Chen Q. Crosstalk Between PD-1/PD-L1 Blockade and Its Combinatorial Therapies in Tumor Immune Microenvironment: A Focus on HNSCC. *Front Oncol* 2018; 8:532.
54. Ock C-Y, Kim S, Keam B, Kim S, Ahn Y-O, Chung E-J et al. Changes in programmed death-ligand 1 expression during cisplatin treatment in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8(58):97920–7.
55. Shimizu K, Okita R, Saisho S, Maeda A, Nojima Y, Nakata M. Comparative study of the PD-L1 expression and CD8+ tumor-infiltrating lymphocyte between surgically resected and matched re-biopsy specimens in recurrent non-small cell lung cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15:605–12.
56. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV et al. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol* 2012; 30(14):1692–8.
57. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Topotecan medac 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Mai 2018. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013034>. [aufgerufen 12.08.2019].
58. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Etomedac® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Januar 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021509>. [aufgerufen 12.08.2019].
59. TEVA GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand 01.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012558>. [aufgerufen 12.08.2019].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

60. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand 11.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014209>. [aufgerufen 12.08.2019].
61. Zunino F, Capranico G. DNA topoisomerase II as the primary target of anti-tumor anthracyclines. *Anticancer Drug Des* 1990; 5(4):307–17.
62. Denny WA. DNA-intercalating ligands as anti-cancer drugs: Prospects for future design. *Anticancer Drug Des* 1989; 4(4):241–63.
63. Pang B, Qiao X, Janssen L, Velds A, Groothuis T, Kerkhoven R et al. Drug-induced histone eviction from open chromatin contributes to the chemotherapeutic effects of doxorubicin. *Nat Commun* 2013; 4:1908.
64. Dubost M, Gantner P, Maral R, Ninet L, Pinnert S, Preudhomme J et al. Un nouvel antibiotique à propriétés cytostatiques: La Rubidomycine. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1963; 257:1813–5.
65. Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Grein A, Orezzi P, Pol C et al. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peuceetius* var. *caesius*. *Biotechnol Bioeng* 1969; 11(6):1101–10.
66. Bonfante V, Bonadonna G, Villani F, Martini A. Preliminary clinical experience with 4-epidoxorubicin in advanced human neoplasia. *Recent Results Cancer Res* 1980; 74:192–9.
67. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Mai 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012535>. [aufgerufen 12.08.2019].
68. onkavis. Fachinformation Epirubicin onkavis 2 mg/ml Injektionslösung: Stand Mai 2014. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011613>. [aufgerufen 12.08.2019].
69. Rhoads CP. Nitrogen mustards in the treatment of neoplastic disease; official statement. *J Am Med Assoc* 1946; 131:656–8.
70. Fewer D, Wilson CB, Boldrey EB, Enot JK. Phase II study of 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU; NSC-79037) in the treatment of brain tumors. *Cancer Chemother Rep* 1972; 56(3):421–7.
71. Reed DJ, May HE. Alkylation and carbamoylation intermediates from the carcinostatic 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU)-1. *Life Sci* 1975; 16(8):1263–70.
72. Borel AG, Abbott FS. Identification of carbamoylated thiol conjugates as metabolites of the antineoplastic 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea, in rats and humans. *Drug Metab Dispos* 1993; 21(5):889–901.
73. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cecenu®40 mg Kapsel: Stand Dezember 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/000361>. [aufgerufen 12.08.2019].
74. Cosgriff TM. The metabolic effects of the periwinkle alkaloid vinblastine. *Minn Med* 1968; 51(7):977–82.
75. Johnson IS, Armstrong JG, Gorman M, Burnett JP. The Vinca Alkaloids: A New Class of Oncolytic Agents. *Cancer Res* 1963; 23:1390–427.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

76. TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung: Stand März 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012352>. [aufgerufen 12.08.2019].
77. Brock N, Wilmanns H. Wirkung eines zyklischen N-Lost-Phosphamidesters auf experimentall erzeugte Tumoren der Ratte; chemotherapeutische Wirksamkeit und pharmakologische Eigenschaften von B 518 ASTA. Dtsch Med Wochenschr 1958; 83(12):453–8.
78. Arnold H, Bourseaux F, Brock N. Chemotherapeutic action of a cyclic nitrogen mustard phosphamide ester (B 518-ASTA) in experimental tumours of the rat. Nature 1958; 181(4613):931.
79. Saitmacher H. Klinischer Erfahrungsbericht über ein neues Zytostatikum (endoxan); vorläufige Mitteilung). Strahlentherapie 1958; 107(1):94–111.
80. Meyn RE, Stephens LC, Hunter NR, Milas L. Induction of apoptosis in murine tumors by cyclophosphamide. Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33(5):410–4.
81. Rasbridge SA, Gillett CE, Seymour AM, Patel K, Richards MA, Rubens RD et al. The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression in primary breast carcinoma. Br J Cancer 1994; 70(2):335–41.
82. Davidoff AN, Mendelow BV. Cell-cycle disruptions and apoptosis induced by the cyclophosphamide derivative mafosfamide. Exp Hematol 1993; 21(7):922–7.
83. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan: Stand 01.2015. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/000728>. [aufgerufen 12.08.2019].
84. Baxter Oncology. Fachinformation Holoxan: Stand 09.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001044>. [aufgerufen 12.08.2019].
85. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>. [aufgerufen 18.09.2019].
86. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022600>. [aufgerufen 18.09.2019].