

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	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	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 CTL beteiligt sind.....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach (21))	9
Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach (38))	11
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 (22))	12
Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach (38))	12
Abbildung 5: Rationale der Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab (eigene Abbildung nach (21, 82))	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
APC	Antigen-präsentierende Zelle (Antigen-presenting cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	Best supportive care
CD4 /-8 /-28	Cluster of differentiation 4 /-8 /-28
CHO-Zellen	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese hamster ovary-cells)
CTL	Zytotoxischer T-Lymphozyt (Cytotoxic T-lymphocyte)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage (Extensive-stage small cell lung cancer)
FAS	Todesrezeptor Fas
FASL	FAS-Ligand
FDA	Food and Drug Administration
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular carcinoma)
IC	Immunzelle (Immune cell)
IC2/3	Färbung von ≥ 5 % der Immunzellen
IFN- γ	Interferon γ
IgG1	Immunglobulin G1
KDR	Kinase insert domain receptor, auch VEGFR-2 genannt
MDSC	Myeloid-derived suppressor cell
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major histocompatibility complex)
nab-Paclitaxel	Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel (Nanoparticle albumin-bound paclitaxel)
NF- κ B	Transkriptionsfaktor: Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
PD-1	Programmed death-1

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PD-L1 (-L2)	Programmed death-ligand 1 (-ligand 2)
PDGF	Thrombozyten-abhängiger Wachstumsfaktor (Platelet derived growth factor)
PZN	Pharmazentralnummer
Rezeptor B7.1	Peripheres Membranprotein auf aktivierten antigen-präsentierenden Zellen, auch CD80 genannt
TAM	Tumor assoziierter Makrophage
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-cell receptor)
TGF β	Transformierenden Wachstumsfaktor β (Transforming growth factor β)
T _h 1	Typ1-T-Helferzelle
TIL	Tumor-infiltrierender Lymphozyt
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer)
TME	Tumor-Mikromilieu / Tumor-Mikroumgebung (Tumor microenvironment)
T _{reg}	Regulatorische T-Zelle
UC	Urothelkarzinom (Urothelial carcinoma)
US	United States
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular endothelial growth factor receptor)
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 mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
14239957	EU/1/17/1220/002	840 mg/14 ml	1 Durchstechflasche mit 14 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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 hepatozelluläre Karzinom (Hepatocellular carcinoma, HCC) ist ein stark vaskularisierter Tumor, in dem verschiedene pro-angiogene Wachstumsfaktoren überexprimiert werden (1). Die Angiogenese trägt beim HCC maßgeblich zu Tumorwachstum und Fernmetastasierung bei. So korreliert z.B. die Tumorexpression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular endothelial growth factor, VEGF) mit der Vaskularisierungsdichte, Tumorausbreitung und Metastasierung sowie einer negativen Prognose (2).

Eine der wichtigsten Aufgaben der Leber ist die immunologische „Überwachung“ des arteriellen und des Pfortaderbluts auf körperfremde Krankheitserreger und die Einleitung entsprechender Abwehrmaßnahmen (3). Chronische Inflammationen und Infektionen der Leber sind entsprechend häufig und für etwa 85 % der inzidenten Fälle von HCC verantwortlich (4, 5). Zudem treten bei Tumorerkrankungen häufig Fernmetastasen in der Leber auf (6). Diese Diskordanz lässt auf ein immunsuppressives Tumor-Mikromilieu (Tumor microenvironment, TME) schließen, das die Tumor- und Metastasenentstehung begünstigen kann (5, 6).

Aktuell ist neben dem Therapiestandard Sorafenib für die Erstlinienbehandlung des HCC auch Lenvatinib zugelassen (7, 8). Diese beiden Wirkstoffe sind Multi-Kinase-Inhibitoren und zielen u.a. auf die Inhibition des VEGF-Signalwegs ab (9, 10). Jedoch bleibt das mediane Gesamtüberleben von HCC-Patienten in der palliativen Therapiesituation, trotz Zulassung von zielgerichteten Therapien in den letzten Jahren, mit 13,6 Monaten weiterhin unbefriedigend (11). In der Zweitlinientherapie sind Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab (bei alpha-Fetoprotein [AFP]-Werten von ≥ 400 ng/ml) durch die Europäische Kommission bei Patienten zugelassen, die zuvor mit Sorafenib behandelt worden sind (12–14). Daneben haben die Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Krebsimmuntherapien lediglich in der Zweitlinienbehandlung des HCC eine Zulassung durch die US-amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (Food and Drug Administration, FDA) aufgrund der Ergebnisse der entsprechenden Kohorten der Phase I/II-

Studie CheckMate-040 (15) sowie Keynote 224 (16) erhalten. Die Ergebnisse der jeweiligen Phase III-Studien konnten jedoch keinen Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Best supportive care (BSC) in der Zweitlinientherapie (Keynote-240-Studie) (17), respektive Nivolumab gegenüber Sorafenib (CheckMate-459-Studie) in der Erstlinientherapie zeigen (18).

Die Versuche, die aktuell verfügbaren unbefriedigenden Therapieoptionen in der Erstlinientherapie durch Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Kombinationstherapien oder Krebsimmunmonotherapien zu ersetzen, sind bislang fehlgeschlagen. Eine weitere Möglichkeit ist die Strategie, therapeutische Konzepte auf mehrere Wirkmechanismen zu stützen. Ziel ist Patienten mit HCC eine wirksamere Therapieoption anzubieten, die gut verträglich ist und welche die Lebensqualität in der palliativen Behandlungssituation möglichst lange erhalten könnte.

Bisherige Kombinationsversuche basierten jedoch auf der Kombination verschiedener Tyrosinkinase-Inhibitoren und zeigten – auch wegen deren negativen Effekten auf die Leberfunktion - keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Sorafenib-Therapie (19).

Die Studie IMbrave150 untersucht ein neues Therapiekonzept und vergleicht die Wirkung einer Kombination aus Krebsimmuntherapie (anti-Programmed death ligand 1, PD-L1) mit Atezolizumab und einer antiangiogenen Therapie mit Bevacizumab gegenüber dem Multi-Kinase-Inhibitor und bisherigem Standard Sorafenib in der Erstlinientherapie des HCC.

Wirkmechanismus von Atezolizumab

Atezolizumab (Tecentriq®) ist der weltweit erste für die klinische Tumorthherapie verfügbare monoklonale Antikörper gegen 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 zielgerichteten Therapie ist der Wirkstoff bei der Checkpoint-Inhibition nicht selbst der Effektor, sondern unterstützt die körpereigene Abwehr gegen die durch zytotoxische T-Lymphozyten (Cytotoxic T-lymphocyte, CTL) 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 (20). 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 (21, 22): 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).

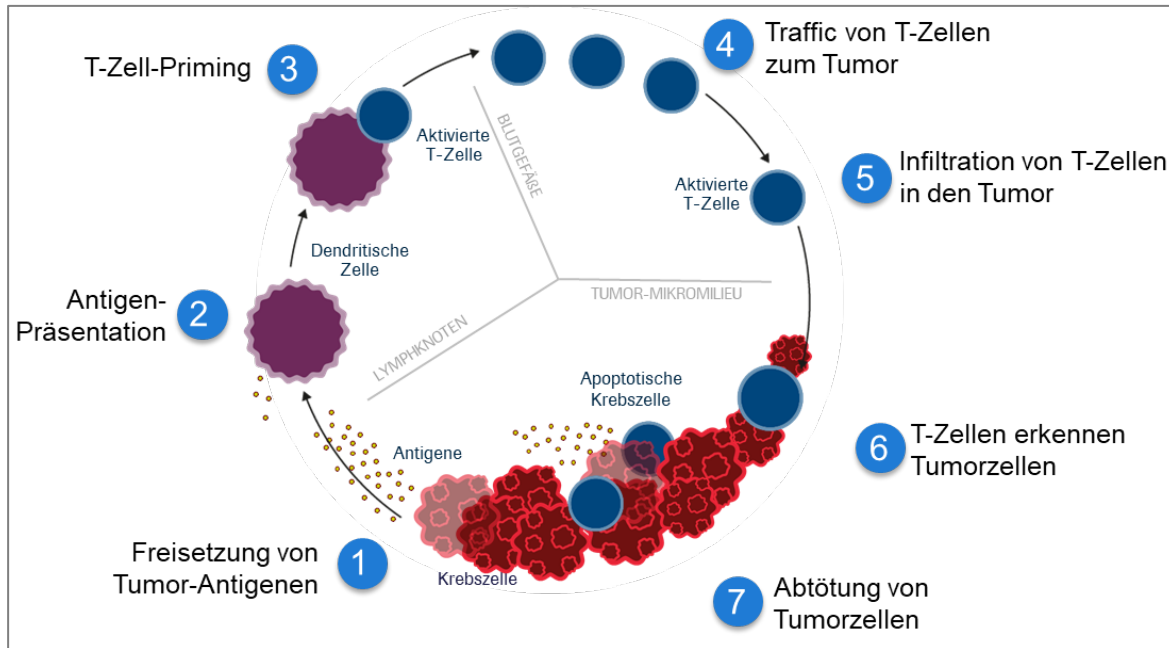


Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach (21))

Innerhalb des Krebsimmunzyklus spielen folgende Prozesse für den Wirkmechanismus von Atezolizumab 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 (23–27). 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:

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	CD28 PD-L1, CTLA-4	Exzitatorisch Inhibitorisch
		CTL	PD-L1	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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- 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 (28). 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 (29).

Auch beim HCC spielt die Immunantwort bzw. die vorbestehende Immunantwort auf den Tumor eine wichtige Rolle und bietet einen Ansatzpunkt für die Krebsimmuntherapie. Thorsson et al. (30) beschrieben im Rahmen einer immuno-genomischen Analyse verschiedener Tumorarten 6 unterschiedliche Cluster von Immunsignaturen. Die untersuchten Tumorbiopsien hepatozellulärer Karzinome fielen in 4 von 6 möglichen Immunsignatur-Cluster: Bei circa 30 % der HCC beobachtete man eine vorbestehende Immunantwort, die sich durch hohe PD-L1-/PD-1-Expression und Anzahl sowie Aktivität von T-Helferzellen kennzeichnete. Bestätigt wurden diese Beobachtungen von Sia et al. (31). Von 956 untersuchten Tumorproben waren fast 25 % durch ein inflammatorisches TME gekennzeichnet, das sich wiederum in 2 Subgruppen unterteilen ließ. Eine Subgruppe exprimierte inflammatorische Marker, wie PD-1 und PD-L1. Die andere Subgruppe zeigte Anzeichen von T-Zell-Erschöpfung.

- PD-1 hat zwei Bindungspartner, neben PD-L1 auch den Liganden PD-L2 (32). 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 (33–35). 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.

Die PD-L1-Expression ist bei hepatozellulären Karzinomen vor allem auf neoplastischen oder intratumoralen Entzündungszellen zu finden (36). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die PD-1/PD-L1-Interaktion beim HCC zur Immunsuppression beiträgt. Hohe PD-L1-Expression wurde in Tumoren gefunden, die eine hohe Anzahl Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL) aufwiesen. Dieser Befund war mit einem verkürzten Überleben assoziiert (37).

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 (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-

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 (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 (38).

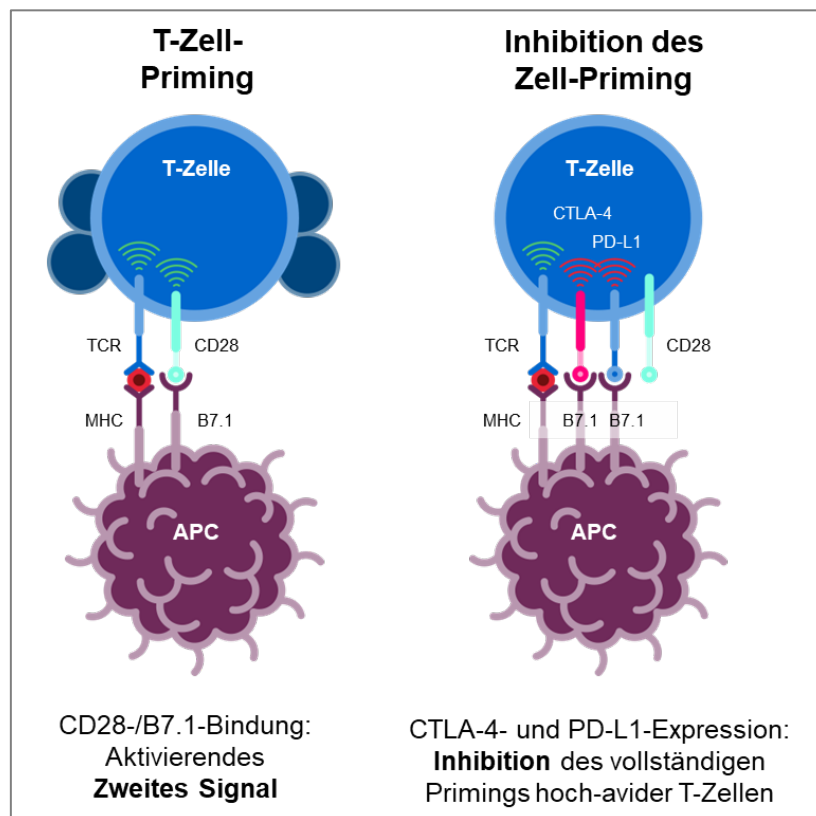


Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach (38))

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 CTL hervorgerufene Immunreaktionen abmildern (Abbildung 3) (22, 39).

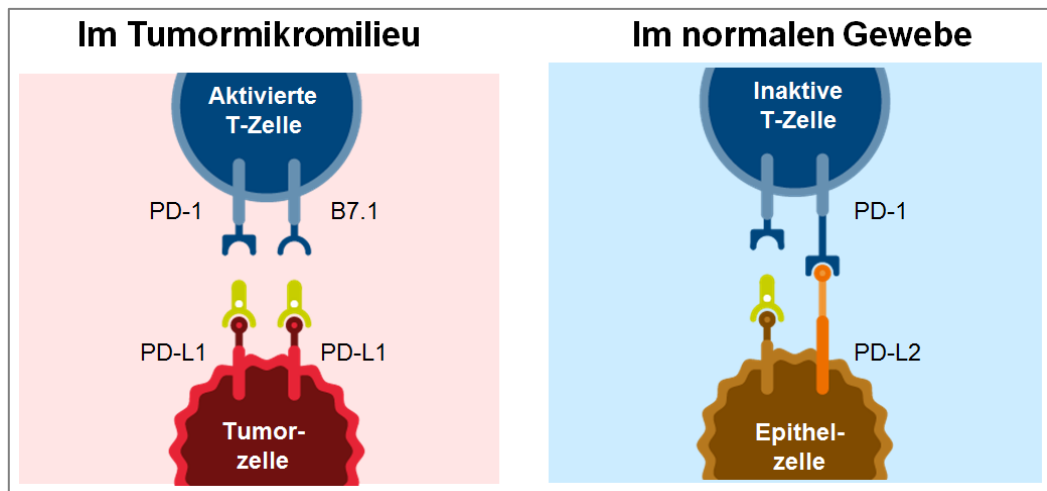


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Atezolizumab: Blockierte Bindung zwischen PD-L1 und PD-1 sowie zwischen PD-L1 und B7.1 bei unbeeinflusster Bindung von PD-L2 an PD-1 (eigene Abbildung nach (22))

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).

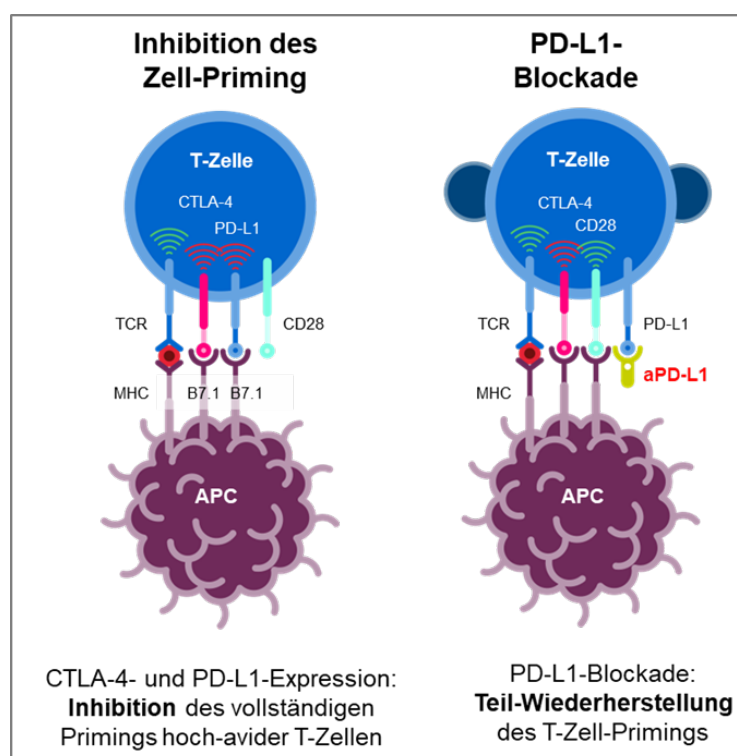


Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach (38))

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 (40, 41). 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 der CTL und der APC – und damit eine wichtige immunregulatorische Funktion – aufrecht (32). So kann das Risiko überschießender Immunreaktionen außerhalb des Tumorgewebes verringert werden. Tierversuche im Infektionsmodell stützen diese Annahme (42).

Atezolizumab ist seit dem 21.09.2017 als Monotherapie für die Zweitlinientherapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small cell lung cancer, NSCLC) sowie die Erst- und Zweitlinientherapie des Urothelkarzinoms (Urothelial carcinoma, UC) zugelassen. Seither gab es die im Folgenden genannten Erweiterungen bzw. Einschränkungen der Zulassung (siehe auch Tabelle 2-5) (43, 44):

- 02.07.2018: Einschränkung der Zulassung für die Erstlinientherapie des UC auf Patienten mit ausgeprägter PD-L1-Expression (Färbung von ≥ 5 % der Immunzellen [Immune cells, IC] in der Tumor-Mikroumgebung [IC2/3])
- 05.03.2019: Zulassung der Kombinationstherapie mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin in der Erstlinientherapie des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC
- 26.08.2019: Zulassung der Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel in der Erstlinienbehandlung des Triple-negativen Mammakarzinoms (Triple-negative breast cancer, TNBC)
- 03.09.2019: Zulassung der Kombinationstherapie mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium Extensive Stage (Extensive stage small cell lung cancer, ES-SCLC)
- 03.09.2019: Zulassung der Kombinationstherapie mit Carboplatin und Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel (Nanoparticle albumin-bound paclitaxel, nab-Paclitaxel) in der Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne Anaplastische Lymphomkinase- (ALK) bzw. Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor, EGFR)-Mutation.

Seit dem 27.10.2020 ist Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab nun auch zur Erstlinienbehandlung des HCC ohne Einschränkung nach dem PD-L1-Expressionsstatus zugelassen (44). Der Wirkmechanismus dieser Kombination ist in dieser Indikation neu und für die Behandlung des HCC aufgrund seines immunsuppressiven Tumorstromas besonders erfolgversprechend. Die Wirkmechanismen der Einzelsubstanzen und die Rationale für die Kombination werden im Folgenden erläutert.

Wirkmechanismus des VEGF-Antikörpers Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese hamster ovary-cells, CHO-Zellen) gewonnen wird. Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF, den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren Fms-like Tyrosine Kinase 1 (FLT-1) (= VEGFR-1) und Kinase Insert Domain Receptor (KDR) (= VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen (45). Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert so die Vaskularisierung von Tumoren und normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem, wodurch die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme verhindert und das Tumorstadium somit insgesamt gehemmt wird (46–48).

VEGF wird im Gewebe vieler solider Tumoren gebildet, unter anderem auch in dem von hepatozellulären Karzinomen. Beim HCC hat die Angiogenese aufgrund der starken Vaskularisierung eine Schlüsselrolle in Entwicklung, Wachstum und Metastasierung inne (49). So korreliert z.B. die Tumorexpression von VEGF sowie die Serumlevel zirkulierender VEGF mit der Vaskularisierungsdichte, Tumorausbreitung und Metastasierung sowie einer negativen Prognose für den Patienten mit einem HCC (2, 50).

Neben der Beeinflussung der Angiogenese kann VEGF einem Tumor auch bei der Umgehung des Immunsystems helfen, indem es den Ausweichmechanismus der Tumorzellen im Krebsimmunzyklus an mehreren Stellen unterstützt. VEGF besitzt die drei folgenden immunmodulatorischen Funktionen (51):

- a) VEGF inhibiert die Reifung dendritischer Zellen und damit das T-Zell-Priming (Schritt 3 des Krebsimmunzyklus in Abbildung 1),
- b) die VEGF-induzierte Tumor-Neovaskularisierung verhindert die T-Zellinfiltration in die Tumor-Mikroumgebung (Schritt 5 des Krebsimmunzyklus in Abbildung 1)
- c) VEGF unterstützt die Proliferation und das Überleben von Myeloid-derived Suppressor Cells (MDSC), die eine immunsuppressive Tumor-Mikroumgebung induzieren (Schritte 6 und 7 des Krebsimmunzyklus in Abbildung 1).

Pathophysiologische Effekte von VEGF

Ab einem Durchmesser von 2 mm benötigen Tumore eine unabhängige Blutversorgung, um überleben bzw. weiter wachsen zu können (52, 53). VEGF induziert eine kontinuierliche Tumorangio-genese und sorgt damit indirekt dafür, dass über diese Gefäßneubildungen der wachsende Tumor mit notwendigen Nährstoffen versorgt wird. Durch VEGF-Induktion werden aber nicht nur neue Blutgefäße gebildet, sondern gleichzeitig auch bereits existierende Gefäße remodelliert und erweitert. Dies geschieht über verschiedene Mechanismen wie:

- a) die Induktion des Wachstums und der Proliferation endothelialer Zellen (46, 47, 54, 55),

- b) die Unterbindung der Zellalterung von Endothelzellen und des Schutzes vor apoptotischem Untergang (56),
- c) die Zunahme der Gefäßpermeabilität und damit verbunden die Unterstützung von Migration und Invasion endothelialer Zellen (57–59).

Die durch VEGF induzierte Tumorgefäß-Neubildung läuft nicht zielgerichtet, sondern unreguliert ab, und ermöglicht so auch ein unkontrolliertes Tumorwachstum. Darüber hinaus kann VEGF die Mobilisation von endothelialen Vorläuferzellen aus dem Knochenmark in die periphere Blutzirkulation stimulieren (47, 56).

Neben der Beeinflussung der Angiogenese kann VEGF einem Tumor auch bei der Umgehung des Immunsystems helfen, indem es den Ausweichmechanismus der Tumorzellen im Krebsimmunityzyklus an mehreren Stellen unterstützt. VEGF besitzt die drei folgenden immunmodulatorischen Funktionen (51):

1. VEGF inhibiert die Reifung dendritischer Zellen und damit das T-Zell-Priming (Schritt 3 des Krebsimmunityzyklus in Abbildung 1)

Die aus hämatopoetischen Stammzellen gebildeten dendritischen Zellen finden sich in unreifen Formen in allen Geweben. Werden diese unreifen dendritischen Zellen tumorspezifischen Antigenen ausgesetzt, die dann internalisiert werden, wird die Reifung dendritischer Zellen ausgelöst. Dabei kommt es zu einer Umverteilung von MHC-Molekülen aus intrazellulären Kompartimenten an die Zelloberfläche. Werden die Antigene dann über die MHC-Moleküle auf den reifen dendritischen Zellen präsentiert, erfolgt im Zusammenspiel mit der Sekretion von Chemokinen, Zytokinen und Proteasen der erste Schritt einer T-Zell-Aktivierung (60, 61). VEGF greift in diesen Prozess ein, indem es die Aktivierung eines zur Ausreifung der dendritischen Zellen wichtigen Faktors (Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells, NF- κ B) limitiert (62–64). Defekte dendritische Zellen sowie eine reduzierte Anzahl reifer dendritischer Zellen wurden mit hohen VEGF-Spiegeln bei verschiedenen menschlichen Krebserkrankungen, insbesondere bei Patienten mit metastatischem Tumorgeschehen, beobachtet (65, 66). VEGF kann auch die PD-L1-Expression auf dendritischen Zellen erhöhen, was zur Funktions- und Expansionsunterdrückung der T-Zellen führen kann (67).

2. Die VEGF-induzierte Tumor-Neovaskularisierung verhindert die T-Zell-infiltration in das TME (Schritt 5 des Krebsimmunityzyklus in Abbildung 1): indirekte VEGF-Effekte auf das Endothelium

Die Infiltration von T-Zellen aus dem Blutstrom in das Tumorgewebe erfolgt in einer mehrstufigen Kaskade, beginnend mit dem Anheften an eine Endothelzelle. Unterstützt durch Selektine und Adhesine kann die T-Zelle in einem nächsten Schritt das Endothelgewebe durchdringen und erreicht so den Interstitialraum in der direkten Umgebung des Tumors (68, 69). Die Störung der T-Zell-Infiltration in den Tumor durch VEGF erfolgt

durch die Ausbildung einer unorganisierten Neovaskularisierung, die mit einer Herabregulierung der Expression von Selektinen und Adhesinen verbunden ist. Außerdem bewirkt VEGF eine Zunahme von FAS-Liganden (FASL) auf der Endotheloberfläche. Die Aktivierung des Todesrezeptor FAS durch Membran-ständige Liganden bewirkt den Untergang verschiedener Zelltypen, darunter auch der T-Zellen (68–71). Die Folge ist der Verlust von Immunzellen im TME.

Mit circa 25 – 40 % weist ein großer Anteil der HCC eine „Lymphozyten-depletierte“ Immunsignatur auf (30, 31, 72). Hier ist die Zahl der T-Zellen im TME stark erniedrigt oder T-Zellen fehlen vollkommen. Eine effektive Tumorimmunantwort ist so nicht möglich.

Tumor assoziierte Makrophagen (TAM) sind befähigt, angiogene Faktoren wie beispielsweise VEGF, den Thrombozyten-abhängigen Wachstumsfaktor (Platelet derived growth factor, PDGF) oder den transformierenden Wachstumsfaktor β (Transforming growth factor β , TGF β) herzustellen (73). Auch erzeugen TAMs Angiogenese durch Expression von Matrix-Metalloproteasen (74).

Die Normalisierung von Tumorgefäßen durch eine VEGF-Inhibition bedeutet eine Abnahme unregulierter Gefäßneubildungen, eine Verringerung der Dichte von Tumormikrogefäßen und eine Herunterregulierung von FASL auf den Gefäß-Endothelzellen, was wiederum das Überleben von T-Zellen nach ihrer Anheftung an die Endothelzellen ermöglicht (71, 75–77). Weiterhin bewirkt die Wiederherstellung einer normalen Gefäßstruktur durch die VEGF-Inhibition eine Hochregulierung von Selektinen und anderen Adhäsinen, was eine Anheftung an die Endothelzellen sowie die letztendliche Durchdringung des Endothelgewebes ermöglicht. Durch die Anreicherung von T-Zellen im TME lässt sich eine Zunahme von T-Zell-Aktivierungsmarkern, wie Interferon γ (IFN- γ), Typ1-T-Helferzell (T_H1)-Chemokinen und Klasse I MHC nachweisen (75–77).

3. VEGF unterstützt die Proliferation und das Überleben von MDSC, die ein immunsuppressives TME induzieren (Schritte 6 und 7 des Krebsimmunzyklus in Abbildung 1).

Myeloid-derived Suppressor Cells (MDSC) stellen eine heterogene Gruppe granulözytärer und monozytärer Untergruppen dar, die die antigenspezifische T-Zell-Proliferation unterdrücken. Diese Suppressorfunktion üben MDSC gegenüber aktivierten T-Zellen mit Hilfe verschiedener Mechanismen aus, unter anderem durch die Unterstützung der Bildung von T-Regulator-Zellen, welche die T-Zellaktivierung zusätzlich supprimieren (62, 78). VEGF fördert und unterstützt das Überleben und die Proliferation von MDSC und etabliert so ein immunsuppressives TME, das die physiologische Immunreaktion gegen das Krebsgeschehen hemmt oder ganz zum Erliegen bringt (79). Durch eine effiziente VEGF-Blockade kommt es zu einer Abnahme von MDSC und T-Regulator-Zellen in der Tumorumgebung und so zu einer

Wiederherstellung der T-Zell-Funktion und der Wandlung einer immunsuppressiven Tumorumgebung in ein immuntolerantes Mikromilieu (80, 81).

Durch eine VEGF-Inhibition kann die gegen den Krebs gerichtete Immunantwort verstärkt werden, indem die Ausreifung dendritischer Zellen, die Normalisierung der Tumorgefäßstruktur, sowie die Veränderung des immunsupprimierten TMEs in eine immuntolerante Mikro-Umgebung unterstützt werden (22).

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

Angiogenese und Immunsuppression werden als relativ eng miteinander verbundene Prozesse beschrieben und können parallel zueinander ablaufen. Sie stellen zunächst pathophysiologische Prozesse im Rahmen von Gewebereparatur-Mechanismen dar, die Tumore für ihr eigenes Wachstum und ihre Ausbreitung nutzen (71).

Der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab reaktiviert die gegen das Krebsgeschehen gerichtete Immunaktivität durch Blockade der Interaktion von PD-L1 mit den Rezeptoren PD-1 und B7.1 und unterbindet damit eine T-Zell-Deaktivierung (22).

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

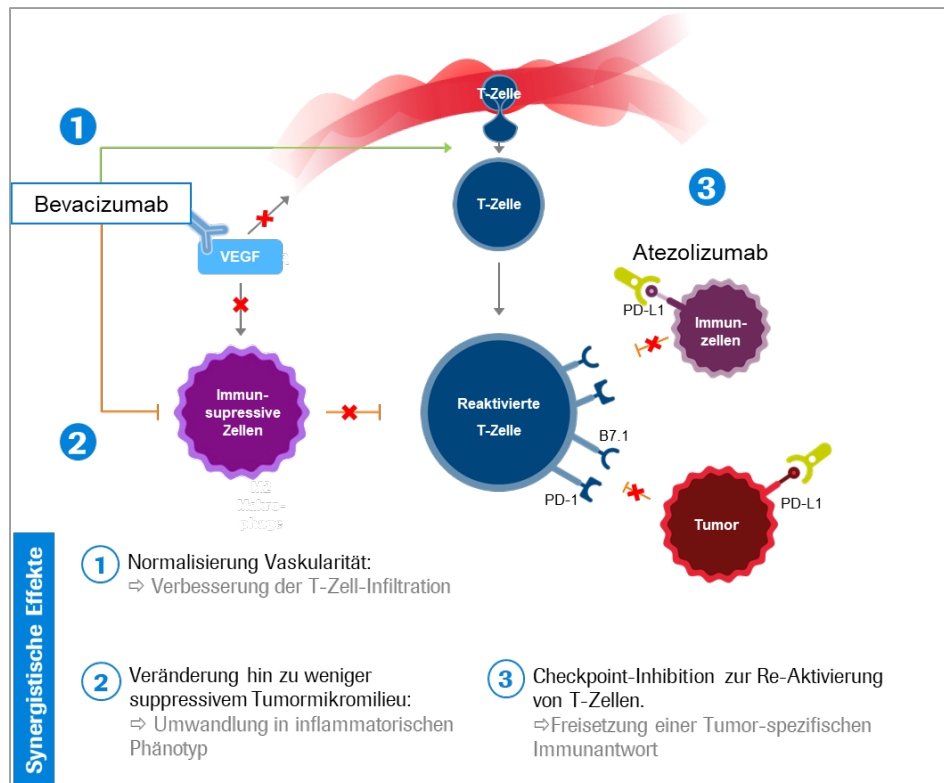


Abbildung 5: Rationale der Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab (eigene Abbildung nach (21, 82).

Mögliche Synergien zwischen Atezolizumab und Bevacizumab basieren auf folgenden Mechanismen:

- Verstärkung der Wanderung von T-Zellen in Tumore (83, 84)
- Reduktion der Bildung von suppressiven Zytokinen und Tumor-infiltrierenden MDSC und T_{reg} (80, 85)
- Erhöhung der Zahl sowohl der zentralen $CD8^+$ als auch der $CD4^+$ Memory-T-Zellen in Kombination mit anti-CTLA-4-Antikörpern (75)
- Reduktion der Expression inhibitorischer Checkpoints auf $CD8^+$ Zellen in Tumoren (86)
- Verstärkung der Reifung dendritischer Zellen und ihrer Funktion (62)

Zusammenfassung

Die bisherige systemische Erstlinientherapie des HCC bestand in der Anwendung von TKI mit begrenztem Wirkeffekt und einem hohen Potenzial an unerwünschten Begleiterscheinungen sowie resultierenden Einschränkungen der Lebensqualität (11). Untersuchungen zu verschiedenen TKI oder Kombinationen derselben mit anderen Einzelsubstanzen wie Doxorubicin oder Erlotinib brachten keine durchgreifenden Verbesserungen des Überlebens, der Toxizität oder der Lebensqualität (19).

Auch Monotherapien mit Checkpoint-Inhibitoren zeigten keine Verbesserungen: Untersuchungen zur Anwendung von anti-PD-1-gerichteter Monotherapie mit Nivolumab zeigten in der Erstlinientherapie des nicht operablen HCC keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (18). Dasselbe gilt auch für die alleinige Anwendung des VEGF-Antikörpers Bevacizumab (87, 88).

Die Kombination aus Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab und dem antiangiogenen Wirkstoff Bevacizumab eröffnet die Perspektive eines aufeinander aufbauenden und sich im Wirkmechanismus gegenseitig unterstützenden Angriffs auf das Tumorgeschehen. Wie zuvor beschrieben interagiert beim hepatozellulären Karzinom die sogenannte TME mit verschiedenen Immunzellen, die das Tumorstadium unterstützen. Damit spielen immun-suppressive Zellen bei der gegen den Tumor gerichteten Immunantwort eine besondere Rolle. Hierzu zählen die TAM, die MDSC, Tumor-assoziierte Neutrophile, Karzinom-assoziierte Fibroblasten und T_{reg}, deren Interaktionen die Tumorentstehung aktiv unterstützen. Für HCC Patienten besteht daher - vor dem Hintergrund des weitgehend fehlenden therapeutischen Fortschritts - Optimierungsbedarf der therapeutischen Möglichkeiten mit Hinblick auf eine verbesserte Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität (89).

Aus der Sequenz des Krebsimmunzyklus resultiert die Möglichkeit, therapeutisch an verschiedenen Stellen gleichzeitig in diesen einzugreifen und damit die Wirkung gegen das Tumorgeschehen zu ermöglichen und/oder zu verstärken. Durch die gegen PD-L1 gerichtete Therapie mit Atezolizumab kommt es zu einer Unterbindung der Interaktion des auf der Tumorzelle befindlichen PD-L1 mit den Rezeptoren PD-1 und B7.1 auf aktivierten CTL, welche somit aktiv bleiben können und die immunologische Tumorentwehr und den Krebszelluntergang bewirken. Es kommt zur Freisetzung von Krebszellantigenen, welche wiederum den Krebsimmunzyklus anstoßen und über die Präsentation von Krebszell-Antigenen das Priming und die Aktivierung von T-Zellen vorantreiben. Im Folgenden greifen die gegen PD-L1 und später auch die gegen VEGF gerichtete Therapien an verschiedenen Stellen weiter unterstützend in den Krebsimmunzyklus ein: Durch die Blockade von PD-L1 kommt es zu einer weiteren Intensivierung des T-Zell-Primings im Lymphknoten und damit zur Zunahme von zirkulierenden CTL mit spezifischen Bindungsstellen für das Tumorentigen. Die gegen VEGF gerichtete Aktivität unterstützt die Reifung dendritischer Zellen sowie das T-Zell-Priming. Durch die Unterbindung der Neubildung von Tumorgefäßen können die T-Zellen leichter die Tumormikroumgebung erreichen und die Bildung von Suppressorzellen (MDSC), die eine immunsuppressive Tumormikroumgebung erzeugen, wird reduziert. So kann die Kombination der beiden Antikörper die Effektivität der einzelnen Schritte verstärken und damit die antitumorale Wirkung optimieren.

Insgesamt stellt diese Kombination aus einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab) mit einem VEGF-Antikörper (Bevacizumab) durch die sich gegenseitig ergänzenden, synergistischen Wirkmechanismen einen Therapiedurchbruch in der Behandlung des HCC dar, der sich durch eine überzeugende Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und eine geringe direkte toxische Beeinträchtigung des verbleibenden Leberparenchyms sowie der Lebensqualität der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

betroffenen Patienten von dem bisherigen Therapiestandard in der Erstlinie des HCC, Sorafenib deutlich unterscheidet (90).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC - hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	nein	27.10.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben der deutschen Fachinformation Tecentriq[®] mit Stand Oktober 2020 (44).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 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 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).</p>	<p>03.09.2019</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>

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

Die Informationen entsprechen den Angaben den deutschen Fachinformationen Tecentriq® mit Stand Oktober 2020 (43, 44).

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 in Kombination mit Bevacizumab sowie den Wirkmechanismen anderer Arzneimittel wurde auf die jeweiligen Fachinformationen sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Die zitierte Sekundärliteratur wurde über eine orientierende Recherche in PubMed identifiziert.

Der Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC)-Code des Arzneimittels wurde auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) recherchiert.

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. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers; 2(1):16018, 2016. doi: 10.1038/nrdp.2016.18.
2. Tseng P-L, Tai M-H, Huang C-C, Wang C-C, Lin J-W, Hung C-H et al. Overexpression of VEGF is associated with positive p53 immunostaining in hepatocellular carcinoma (HCC) and adverse outcome of HCC patients. J Surg Oncol; 98(5):349–57, 2008. doi: 10.1002/jso.21109.
3. Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. Nat Immunol; 14(10):996–1006, 2013. doi: 10.1038/ni.2691.
4. Marquardt JU, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. Nat Rev Cancer; 15(11):653–67, 2015. doi: 10.1038/nrc4017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. Piñeiro Fernández J, Luddy KA, Harmon C, O'Farrelly C. Hepatic Tumor Microenvironments and Effects on NK Cell Phenotype and Function. *Int J Mol Sci*; 20(17):4131, 2019. doi: 10.3390/ijms20174131.
6. Brodt P. Role of the Microenvironment in Liver Metastasis: From Pre- to Prometastatic Niches. *Clin Cancer Res*; 22(24):5971–82, 2016. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0460.
7. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 29(Suppl 4):iv238-iv255, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy308.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*; 69(1):182–236, 2018. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
9. Bayer AG. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand: 09.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821> [aufgerufen am: 17.09.2020].
10. Eisai GmbH. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand: 05.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191> [aufgerufen am: 17.09.2020].
11. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*; 391(10126):1163–73, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
12. Bayer AG. Fachinformation für Stivarga® 40 mg Filmtabletten. Stand: 09.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014888> [aufgerufen am: 24.09.2020].
13. Ipsen Pharma. Fachinformation für CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten. Stand: 04.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250> [aufgerufen am: 24.09.2020].
14. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation für Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 05.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020486> [aufgerufen am: 24.09.2020].
15. Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracian AC, Acosta-Rivera M et al. Checkmate-040: Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. *JCO*; 37(4_suppl):327, 2019. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.327.
16. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*; 19(7):940–52, 2018. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
17. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim H-Y et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *JCO*; 37(15_suppl):4004, 2019. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng A-L, Mathurin P, Edeline J et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol*; 30(Supplement_5):v874-v875, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz394.029.
19. Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reasons for phase III failure and novel perspectives on trial design. *Clin Cancer Res*; 20(8):2072–9, 2014. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0547.
20. 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*; 5(12):1365–9, 1999. doi: 10.1038/70932.
21. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*; 39(1):1–10, 2013. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
22. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy - inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*; 18(24):6580–7, 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362.
23. 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*; 54(4):307–14, 2005. doi: 10.1007/s00262-004-0593-x.
24. Lyday B, Chen T, Kesari S, Minev B. Overcoming tumor immune evasion with an unique arbovirus. *J Transl Med*; 13:3, 2015. doi: 10.1186/s12967-014-0349-0.
25. Seliger B. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs*; 19(6):347–54, 2005. doi: 10.2165/00063030-200519060-00002.
26. Spranger S, Gajewski TF. Tumor-intrinsic oncogene pathways mediating immune avoidance. *Oncoimmunology*; 5(3):e1086862, 2016. doi: 10.1080/2162402X.2015.1086862.
27. Tomasi TB, Magner WJ, Khan ANH. Epigenetic regulation of immune escape genes in cancer. *Cancer Immunol Immunother*; 55(10):1159–84, 2006. doi: 10.1007/s00262-006-0164-4.
28. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res*; 19(5):1021–34, 2013. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2063.
29. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*; 26:677–704, 2008. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
30. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang T-H et al. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity*; 48(4):812-830.e14, 2018. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.023.
31. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, Kuchuk O, Villacorta-Martin C, Castro de Moura M et al. Identification of an Immune-specific Class of Hepatocellular Carcinoma, Based on

- Molecular Features. *Gastroenterology*; 153(3):812–26, 2017. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.007.
32. 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*; 2(3):261–8, 2001. doi: 10.1038/85330.
 33. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*; 236:219–42, 2010. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
 34. Tripathi S, Guleria I. Role of PD1/PDL1 pathway, and TH17 and treg cells in maternal tolerance to the fetus. *Biomed J*; 38(1):25–31, 2015. doi: 10.4103/2319-4170.143511.
 35. 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*; 74(3):201–8, 2015. doi: 10.1111/aji.12365.
 36. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*; 11(11):3887–95, 1992. doi: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.
 37. Lu C, Rong D, Zhang B, Zheng W, Wang X, Chen Z et al. Current perspectives on the immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: challenges and opportunities. *Mol Cancer*; 18(1):130, 2019. doi: 10.1186/s12943-019-1047-6.
 38. Butte MJ, Peña-Cruz V, Kim M-J, Freeman GJ, Sharpe AH. Interaction of human PD-L1 and B7-1. *Mol Immunol*; 45(13):3567–72, 2008. doi: 10.1016/j.molimm.2008.05.014.
 39. 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*; 3(1):81–91, 2010. doi: 10.1038/mi.2009.112.
 40. 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*; 27(1):111–22, 2007. doi: 10.1016/j.immuni.2007.05.016.
 41. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity*; 44(5):955–72, 2016. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.002.
 42. 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*; 36(1):58–64, 2006. doi: 10.1002/eji.200535458.
 43. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg. Stand 10.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022600> [aufgerufen am: 13.11.2020].
 44. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg. Stand 10.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021700> [aufgerufen am: 13.11.2020].
 45. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*; 57(20):4593–9, 1997.

46. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*; 25(4):581–611, 2004. doi: 10.1210/er.2003-0027.
47. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*; 23(5):1011–27, 2005. doi: 10.1200/JCO.2005.06.081.
48. Morabito A, Maio E de, Di Maio M, Normanno N, Perrone F. Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist*; 11(7):753–64, 2006. doi: 10.1634/theoncologist.11-7-753.
49. Yang ZF, Poon RTP. Vascular changes in hepatocellular carcinoma. *Anat Rec (Hoboken)*; 291(6):721–34, 2008. doi: 10.1002/ar.20668.
50. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol*; 19(4):1207–25, 2001. doi: 10.1200/JCO.2001.19.4.1207.
51. Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol*; 52(Pt 2):117–24, 2018. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002.
52. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*; 82(1):4–6, 1990. doi: 10.1093/jnci/82.1.4.
53. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*; 3(6):401–10, 2003. doi: 10.1038/nrc1093.
54. Gerber H-P, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res*; 65(3):671–80, 2005.
55. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*; 307(5706):58–62, 2005. doi: 10.1126/science.1104819.
56. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*; 20(21):4368–80, 2002. doi: 10.1200/JCO.2002.10.088.
57. Brasch R, Pham C, Shames D, Roberts T, van Dijke K, van Bruggen N et al. Assessing tumor angiogenesis using macromolecular MR imaging contrast media. *J Magn Reson Imaging*; 7(1):68–74, 1997. doi: 10.1002/jmri.1880070110.
58. Willett CG, Boucher Y, Di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med*; 10(2):145–7, 2004. doi: 10.1038/nm988.
59. Yuan F, Chen Y, Dellian M, Safabakhsh N, Ferrara N, Jain RK. Time-dependent vascular regression and permeability changes in established human tumor xenografts induced by an anti-vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 93(25):14765–70, 1996.
60. Abbas AK, Baker A, Baker DL, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology: Functions and disorders of the immune system*; ISBN: 1455707074. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014.

61. Neefjes J, Jongsma MLM, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol*; 11(12):823–36, 2011. doi: 10.1038/nri3084.
62. Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, Ran S, Kravtsov V, Nadaf S et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood*; 92(11):4150–66, 1998.
63. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med*; 2(10):1096–103, 1996. doi: 10.1038/nm1096-1096.
64. Oyama T, Ran S, Ishida T, Nadaf S, Kerr L, Carbone DP et al. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells. *J Immunol*; 160(3):1224–32, 1998.
65. Boissel N, Rousselot P, Raffoux E, Cayuela J-M, Maarek O, Charron D et al. Defective blood dendritic cells in chronic myeloid leukemia correlate with high plasmatic VEGF and are not normalized by imatinib mesylate. *Leukemia*; 18(10):1656–61, 2004. doi: 10.1038/sj.leu.2403474.
66. Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells. *Cell*; 106(3):263–6, 2001. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00455-x.
67. Curiel TJ, Wei S, Dong H, Alvarez X, Cheng P, Mottram P et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med*; 9(5):562–7, 2003. doi: 10.1038/nm863.
68. Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: Three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell*; 67(6):1033–6, 1991. doi: 10.1016/0092-8674(91)90279-8.
69. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm: The multistep paradigm. *Cell*; 76(2):301–14, 1994. doi: 10.1016/0092-8674(94)90337-9.
70. Kaufmann T, Strasser A, Jost PJ. Fas death receptor signalling: roles of Bid and XIAP. *Cell Death Differ*; 19(1):42–50, 2012. doi: 10.1038/cdd.2011.121.
71. Motz GT, Santoro SP, Wang L-P, Garrabrant T, Lastra RR, Hagemann IS et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med*; 20(6):607–15, 2014. doi: 10.1038/nm.3541.
72. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio, Samuel A. J. R., Behjati S, Biankin AV et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*; 500(7463):415–21, 2013. doi: 10.1038/nature12477.
73. Chen Y, Song Y, Du W, Gong L, Chang H, Zou Z. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J Biomed Sci*; 26(1):78, 2019. doi: 10.1186/s12929-019-0568-z.
74. Darvishi B, Majidzadeh-A K, Ghadirian R, Mosayebzadeh M, Farahmand L. Recruited bone marrow derived cells, local stromal cells and IL-17 at the front line of resistance

- development to anti-VEGF targeted therapies. *Life Sci*; 217:34–40, 2019. doi: 10.1016/j.lfs.2018.11.033.
75. Hodi FS, Lawrence D, Lezcano C, Wu X, Zhou J, Sasada T et al. Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Cancer Immunol Res*; 2(7):632–42, 2014. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0053.
76. Borgström P, Hillan KJ, Sriramarao P, Ferrara N. Complete inhibition of angiogenesis and growth of microtumors by anti-vascular endothelial growth factor neutralizing antibody: novel concepts of angiostatic therapy from intravital videomicroscopy. *Cancer Res*; 56(17):4032–9, 1996.
77. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun*; 7:12624, 2016. doi: 10.1038/ncomms12624.
78. Huang B, Pan P-Y, Li Q, Sato AI, Levy DE, Bromberg J et al. Gr-1+CD115+ immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host. *Cancer Res*; 66(2):1123–31, 2006. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1299.
79. Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, Wei S, Zhang S, Pilon-Thomas S et al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat Med*; 11(12):1314–21, 2005. doi: 10.1038/nm1325.
80. Kusmartsev S, Eruslanov E, Kübler H, Tseng T, Sakai Y, Su Z et al. Oxidative stress regulates expression of VEGFR1 in myeloid cells: link to tumor-induced immune suppression in renal cell carcinoma. *J Immunol*; 181(1):346–53, 2008. doi: 10.4049/jimmunol.181.1.346.
81. Ko JS, Zea AH, Rini BI, Ireland JL, Elson P, Cohen P et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res*; 15(6):2148–57, 2009. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1332.
82. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*; 541(7637):321–30, 2017. doi: 10.1038/nature21349.
83. Manning EA, Ullman JGM, Leatherman JM, Asquith JM, Hansen TR, Armstrong TD et al. A vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor enhances antitumor immunity through an immune-based mechanism. *Clin Cancer Res*; 13(13):3951–9, 2007. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0374.
84. Shrimali RK, Yu Z, Theoret MR, Chinnasamy D, Restifo NP, Rosenberg SA. Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer. *Cancer Res*; 70(15):6171–80, 2010. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0153.
85. Roland CL, Lynn KD, Toombs JE, Dineen SP, Udugamasooriya DG, Brekken RA. Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. *PLoS One*; 4(11):e7669, 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0007669.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

86. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernot S, Nizard M, Pointet A-L et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med*; 212(2):139–48, 2015. doi: 10.1084/jem.20140559.
87. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*; 26(18):2992–8, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9947.
88. Boige V, Malka D, Bourredjem A, Dromain C, Baey C, Jacques N et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist*; 17(8):1063–72, 2012. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0465.
89. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf [aufgerufen am: 24.09.2020].
90. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*; 382(20):1894–905, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.