

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: 27.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Rezeptoren und zugehörige Liganden, die im Krebsimmunzyklus an der Inaktivierung der CTC beteiligt sind.....	8
Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01AA: Stickstofflostano­loga	12
Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BA: Folsäureanaloga	12
Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BC: Pyrimidinanaloga	13
Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CA: Vinca-Alkaloide und Analoga	13
Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CB: Podophyllo­toxin-Derivate.....	14
Tabelle 2-9: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane.....	14
Tabelle 2-10: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DC: Andere zytotoxische Antibiotika.....	15
Tabelle 2-11: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XA: Platin-haltige Verbindungen	15
Tabelle 2-12: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klassen L01XE und L01XC: Monoklonale Antikörper und Proteinkinase-Inhibitoren	16
Tabelle 2-13: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-14: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (Abbildung nach [2])	7
Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (Abbildung nach [15]).....	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 (Abbildung nach [3])	10
Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (Abbildung nach [15])	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
APC	Antigen-präsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CD28	Cluster of Differentiation 28
CTC	Zytotoxische T-Zelle (Cytotoxic T-Cell)
CTL/CTLA-4	Zytotoxischer T-Lymphozyt (Cytotoxic T-Lymphocyte)/-Antigen 4
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
IgG1	Immunglobulin G1
IHC	Immunhistochemie
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1 (-L2)	Programmed Death-Ligand 1 (-Ligand 2)
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
ROS1	C-Ros Oncogene 1
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health 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:	Noch nicht vergeben
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch	

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 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.

Atezolizumab (Tecentriq[®]) ist der erste für die klinische Tumorthherapie verfügbare monoklonale Antikörper gegen den Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Atezolizumab zählt zu der Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren, die bei der Behandlung verschiedener Tumorentitäten zunehmend an Bedeutung gewinnen. 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 [1]. 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 [2, 3]: 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 zytotoxischen T-Zellen (Cytotoxic T-Cells, CTC) bzw. durch die zytotoxischen T-Lymphozyten (Cytotoxic T-Lymphocytes, CTL) (Schritte 6-7 in Abbildung 1).

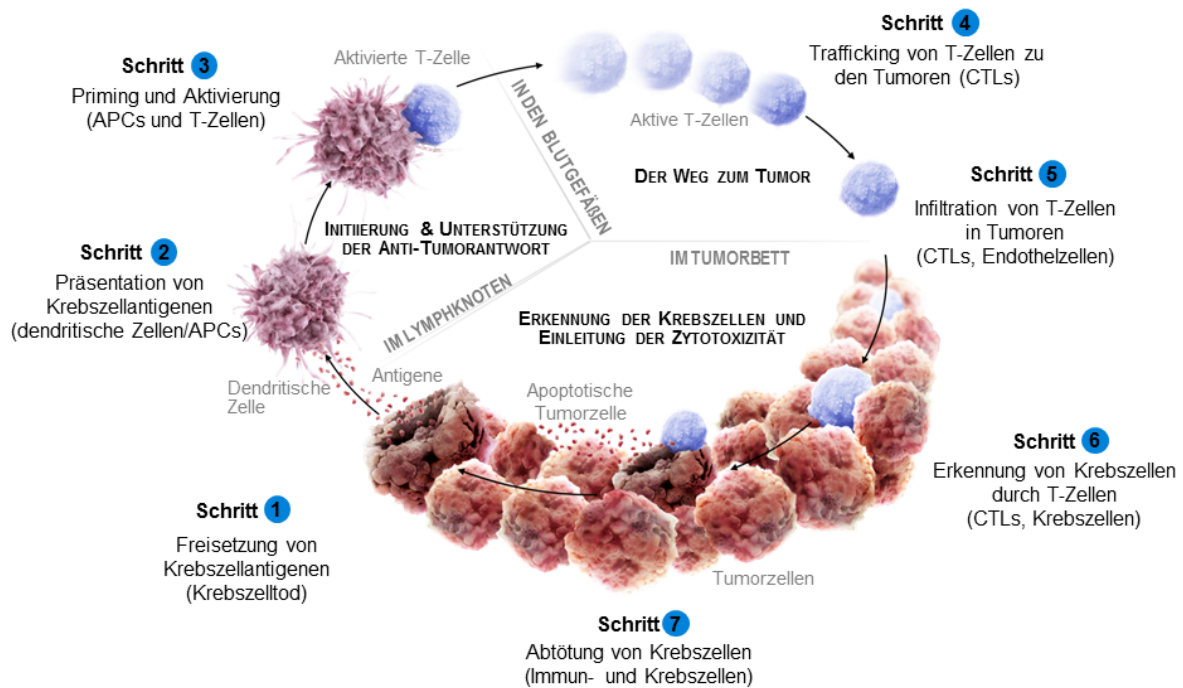


Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (Abbildung nach [2])

APC: Antigen-präsentierende Zellen, CTL: Zytotoxische T-Lymphozyten

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

PD-L1-vermittelte Inaktivierung von CTC

- Tumore verfügen über unterschiedliche Mechanismen, mit denen durch Veränderungen der Tumorzellen selbst oder der Tumorumgebung die körpereigenen Abwehrreaktionen des Krebsimmunzyklus unterdrückt werden [4-8]. Der Tumor entzieht sich somit dem Zerstörungsmechanismus des Immunsystems (Tumor Escape). Tabelle 2-3 fasst die wichtigsten an diesen Mechanismen beteiligten Rezeptoren und Liganden zusammen:

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

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

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

- Ein wichtiger Ausweichmechanismus, mit dem sich Tumorzellen vor der Zerstörung durch den Krebsimmunzyklus schützen, ist die über die Bindung von PD-L1 an PD-1 vermittelte Inaktivierung von CTC: Zahlreiche Tumore, wie auch das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), exprimieren auf ihrer Zelloberfläche den Liganden PD-L1 [9]. 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 [10].
- PD-1 hat zwei Bindungspartner, neben PD-L1 auch den Liganden PD-L2 [11]. 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 [12-14]. Sobald der auf der Tumorzelle befindliche PD-L1 an den PD-1-Rezeptor auf der aktivierten CTC bindet, wird diese inaktiviert und beteiligt sich so nicht mehr an der immunologischen Tumorabwehr.

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

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

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

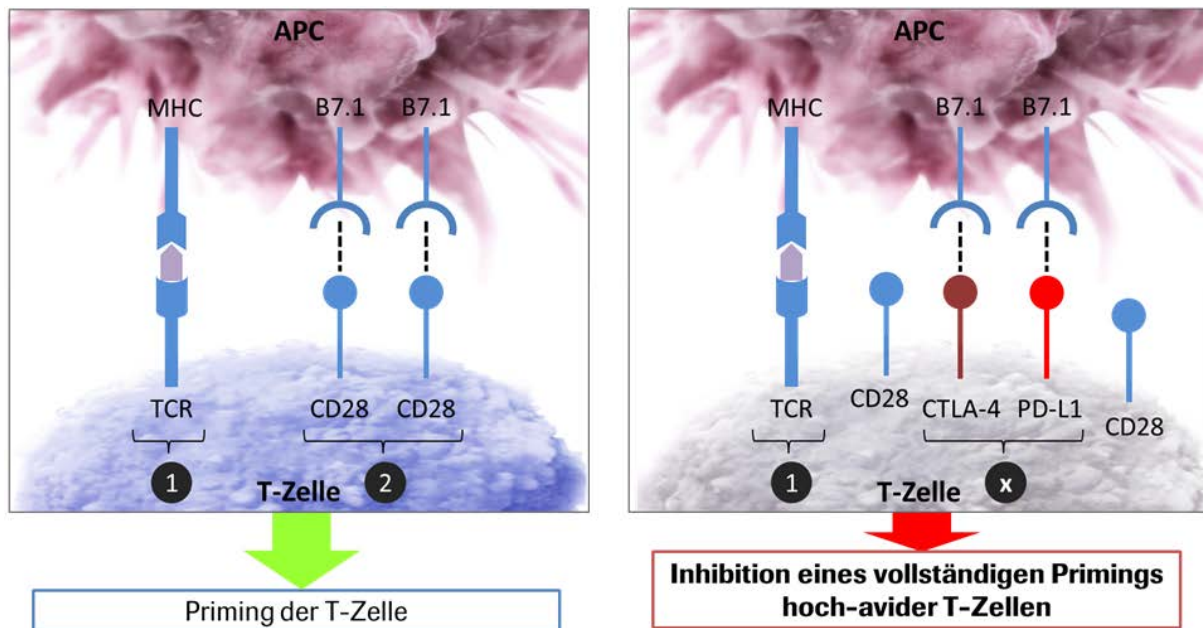


Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (Abbildung nach [15])

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

Wiederherstellung Tumor-toxischer Signalachsen durch Atezolizumab 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 CTC hervorgerufene Immunreaktionen abmildern (Abbildung 3) [3, 16].

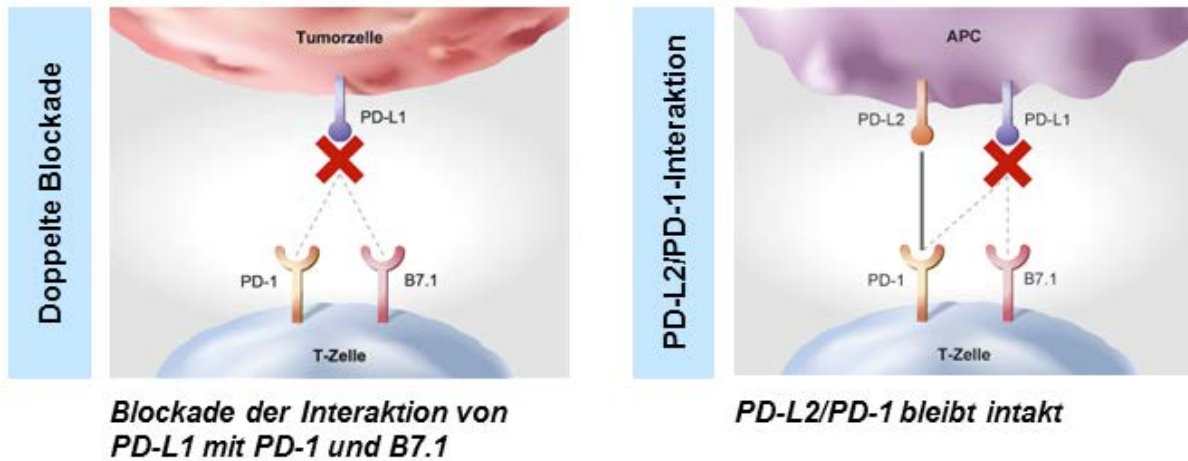


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Atezolizumab: Blockierte Bindung zwischen PD-L1 und PD-1 sowie zwischen PD-L1 und B7.1 bei unbeeinflusster Bindung von PD-L2 an PD-1 (Abbildung nach [3])

APC: Antigen-präsentierende Zelle, 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, so dass T-Zellen geprimt werden und über die Blutbahn ihr Ziel – die Tumor-Mikroumgebung – erreichen können (siehe Abbildung 4).

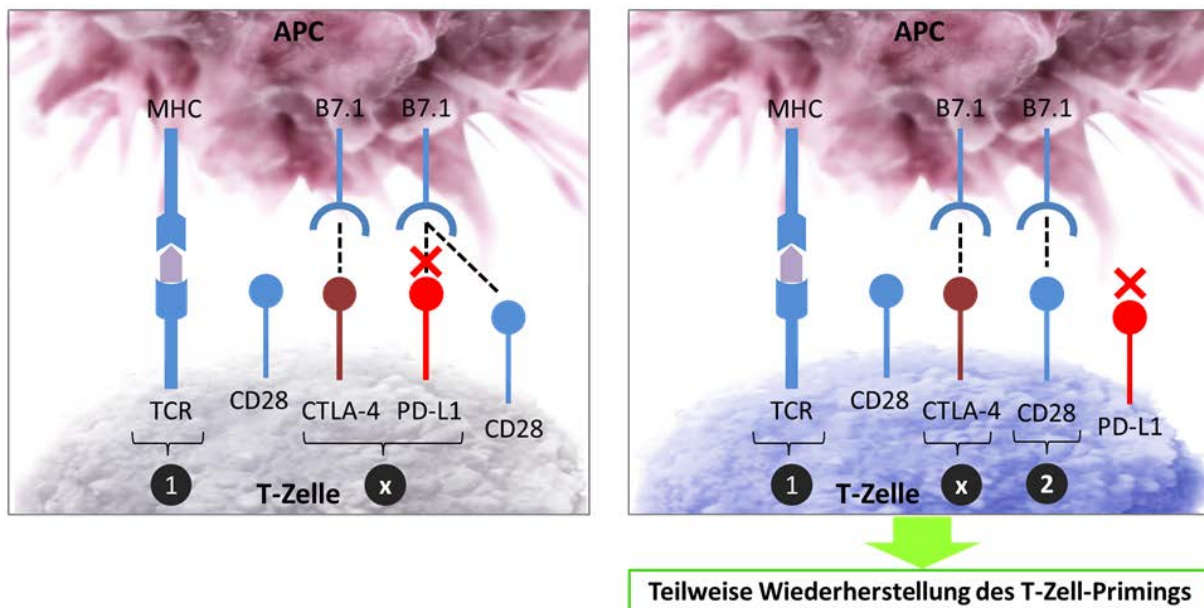


Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (Abbildung nach [15])

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Heute verfügbare PD-1-Inhibitoren haben keinen Einfluss auf den Signalweg PD-L1/B7.1. Theoretisch führt die zusätzliche Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 zu einer Verstärkung des T-Zell-Primings im Lymphknoten und damit der Zunahme von zirkulierenden zytotoxischen T-Zellen mit spezifischen Bindungsstellen für das Tumorantigen [17, 18]. 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 CTC und der APC – und damit eine wichtige immunregulatorische Funktion – aufrecht [11]. So kann das Risiko überschießender Immunreaktionen außerhalb des Tumorgewebes verringert werden. Tierversuche im Infektionsmodell stützen diese Annahme [19].

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 Therapie des fortgeschrittenen NSCLC sind in Deutschland

- a) Zytostatika
- b) Proteinkinase-Inhibitoren und
- c) monoklonale Antikörper zugelassen.

Zu a) Wirkmechanismen nicht zielgerichteter Therapien (Zytostatika)

Zur Chemotherapie fortgeschrittener Lungenkarzinome sind zytostatisch wirksame Substanzen aus den ATC-Klassen Stickstofflostanaloga, Folsäureanaloga, Pyrimidinanaloga, Vinca-Alkaloide und Analoga, Podophyllotoxine-Derivate, Taxane, andere zytotoxische Antibiotika sowie andere antineoplastische Mittel (Platin-haltige Verbindungen, monoklonale Antikörper und Proteinkinase-Inhibitoren) zugelassen.

Der Wirkmechanismus von Zytostatika ist unspezifisch zytotoxisch und betrifft sämtliche sich teilende Zellen. Ziel ist die Störung bzw. das Unterbinden der Zellteilung und die daraus folgende Apoptose der neuen, nicht lebensfähigen Zellen. Die antitumorale Wirksamkeit ergibt sich aus den unterschiedlichen Teilungsraten entarteter und normaler Zellen.

Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkansätzen werden beim NSCLC häufig in Kombination in der Erstlinientherapie eingesetzt. Als Einzelsubstanz können Zytostatika in der Zweitlinie oder in späteren Therapielinien, in Kombination mit zielgerichteten Therapien oder bei Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand eingesetzt werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

L01A Alkylierende Mittel

Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01AA: Stickstofflostanaloga

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Stickstofflost-Analoga (L01AA)			
Ifosfamid [20]	Holoxan®	„Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.“	L01AA06
Stand: 4. August 2017 ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch			

Das Stickstofflost-Derivat **Ifosfamid** gehört zur Gruppe der Alkylanzien. Die in der Leber entstehenden aktiven Metaboliten alkylieren die Phosphodiesterbrücken der Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid, DNA), woraus Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA resultieren [20].

L01B Antimetabolite

Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BA: Folsäureanaloga

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Folsäureanaloga (L01BA)			
Pemetrexed [21]	Alimta®	„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1). ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1). ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1).“	L01BA04
Stand: 4. August 2017 ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch			

Der Folsäureantagonist **Pemetrexed** hemmt an mehreren Stellen folsäureabhängige metabolische Schlüsselenzyme, die für die Biosynthese von Thymidin- und Purin-Nukleotiden notwendig sind, darunter Thymidylatsynthase, Dihydrofolatreduktase und Glycinamid-Ribonukleotidformyltransferase. Pemetrexed ist aufgrund der klinischen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Datenlage nicht für die Therapie des NSCLC vom Typ Plattenepithelkarzinom zugelassen [21].

Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BC: Pyrimidinanaloga

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Pyrimidin-Analoga (L01BC)			
Gemcitabin [22]	Gemzar®	„Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.“	L01BC05
Stand: 4. August 2017 ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Pyrimidinanaloga wie **Gemcitabin** werden anstelle der Pyrimidinbasen Cytosin, Thymin und Uracil in DNA bzw. Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA) eingebaut und führen zu Strangabbrüchen, da die Synthese nicht weitergeführt werden kann [22].

L01C Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel

Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CA: Vinca-Alkaloide und Analoga

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Vinca-Alkaloide und Analoga (L01CA)			
Vindesin [23]	Eldisine®	„Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).“	L01CA03
Vinorelbin [24]	Navelbine®	„Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).“	L01CA04
Stand: 4. August 2017 ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch			

Vinca-Alkaloide (**Vindesin**, **Vinorelbin**) sind Mitosehemmer, die durch Bindung an die Mikrotubuli die Verteilung der Chromosomenpaare auf die Tochterzellen bei der Zellteilung verhindern, wodurch es zur Apoptose der nicht lebensfähigen neuen Zellen kommt [23, 24].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CB: Podophyllotoxin-Derivate

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Podophyllotoxin-Derivate (L01CB)			
Etoposid [25]	Etopophos [®]	„Kombinationstherapie folgender Malignome:“ ... „Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %);“ ...	L01CB01
Stand: 4. August 2017 ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch			

Etoposid führt über eine Hemmung des synthesesrelevanten Enzyms DNA-Topoisomerase II zum Strangabbruch in den Zellzyklusphasen S und G2.

Tabelle 2-9: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Taxane (L01CD)			
Paclitaxel [26]	Paclit [®]	„Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.“	L01CD01
Docetaxel [27]	Taxotere [®]	„Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom TAXOTERE ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.“	L01CD02
Stand: 4. August 2017 ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Die Taxane **Paclitaxel** und **Docetaxel** greifen ebenfalls an den Mikrotubuli an. Durch Steigerung der Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli und Hemmung der Depolymerisation wird das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört und die Zellteilung in der Proliferationsphase G2 gehemmt [26, 27].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

L01D Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen

Tabelle 2-10: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DC: Andere zytotoxische Antibiotika

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Andere zytotoxische Antibiotika (L01DC)			
Mitomycin [28]	Mitomycin medac [®]	„Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:“ ... „nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom“	L01DC03
Stand: 4. August 2017 ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch			

Mitomycin ist ein aus einer Streptomyces-Art isoliertes zytostatisch wirkendes Antibiotikum. Sowohl im Serum als auch in Körperzellen wird das inaktive Prodrug zu einem tri-funktionellen Alkylans aktiviert. In erster Linie wird die DNA, weniger auch die RNA, alkyliert und so die Nukleinsäuresynthese unterbunden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, welche DNA-Brüche induzieren [28].

L01X Andere antineoplastische Mittel

Tabelle 2-11: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XA: Platin-haltige Verbindungen

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Andere Antineoplastische Mittel (L01XA)			
Cisplatin [29]	Cisplatin Teva [®]	„Cisplatin Teva [®] wird angewendet zur Behandlung des:“ ... „fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms“	L01XA01
Carboplatin [30]	Carboplatin-GRY [®]	Fortgeschrittenes NSCLC; bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten)	L01XA02
Stand: 4. August 2017 ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Die Platinderivate **Cisplatin** und **Carboplatin** (Carboplatin im Rahmen der Off-Label-Indikation: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC [29]) unterscheiden sich untereinander primär in Wirkstärke und Toxizität. Die anorganischen Schwermetallkomplexe

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

binden einerseits direkt an diverse Makromoleküle. Andererseits wird angenommen, dass es in wässriger Lösung zunächst zu einem Ligandenaustausch kommt und dass das Zentralmetall erst im Zytoplasma rasch mit zellulären Komponenten reagiert. Platinderivate binden grundsätzlich an alle Basen, bevorzugt jedoch an Guanin und Adenin. Die Bindung an RNA ist stärker als an DNA und an Proteine. Die zytotoxische Wirkung wird hauptsächlich durch Nukleinsäure-Monostrang-Addukte ausgelöst, die Adenin und Guanin untereinander vernetzen, sowie durch die Ausbildung von inter-molekularen Quervernetzungen (Crosslinks). Obwohl diese quantitativ nur ca. 5% aller DNA-Addukte ausmachen, gelten sie als Hauptursache der zytotoxischen Wirkung [29].

Zu b) und c) Wirkmechanismen zielgerichteter Therapien: Proteinkinase-Inhibitoren und monoklonale Antikörper

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

Tabelle 2-12: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klassen L01XE und L01XC: Monoklonale Antikörper und Proteinkinase-Inhibitoren

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE)			
Gefitinib [31]	Iressa [®]	„IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).“	L01XE02
Erlotinib [32]	Tarceva [®]	„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. ... Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1).“	L01XE03

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Afatinib [33]	Giotrif®	<p>„GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, nonsmall cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1).“ 	L01XE13
Crizotinib [34]	Xalkori®	<p>„XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“</p>	L01XE16
Ceritinib [35]	Zykadia®	<p>„Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).</p> <p>Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.“</p>	L01XE28
Alectinib [36]	Alecensa®	<p>„Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“</p>	L01XE36
Nintedanib [37]	Vargatef®	<p>„Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.“</p>	L01XE31
Osimertinib [38]	Tagrisso®	<p>„TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).“</p>	L01XE35

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Monoklonale Antikörper (L01XC)			
Bevacizumab [39]	Avastin [®]	„Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet (siehe Abschnitt 5.1).“	L01XC07
Nivolumab [40]	Opdivo [®]	„OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.“	L01XC17
Pembrolizumab [41]	Keytruda [®]	„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.“	L01XC18
Ramucirumab [42]	Cyramza [®]	„Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.“	L01XC21
Necitumumab [43]	Portrazza [®]	„Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.“	L01XC22
Stand: 4. August 2017 ALK: Anaplastische Lymphomkinase, ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, IHC: Immunhistochemie, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1: Programmed Death-Ligand 1, ROS1: C-Ros Oncogene 1, TK: Tyrosinkinase, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

Proteinkinase-Inhibitoren

Für Tumore, bei welchen die Karzinogenese auf eine Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zurückzuführen ist, stehen mit den EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung. EGFR-TKI sind für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation zugelassen. Osimertinib wurde entwickelt, um überwiegend die mutierte Form des EGFR zu inhibieren und wirkt zudem bei Vorliegen einer T790M-Resistenzmutation. Diese Mutation wird häufig nach Ausbilden einer Therapieresistenz gegenüber einer vorangegangenen EGFR-TKI-Therapie beobachtet [38, 44]. Für Erlotinib und Afatinib (bei Afatinib nur für Plattenepithel-Histologie) besteht eine weitere Zulassung unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus [32, 33].

Nintedanib ist ein niedrigmolekularer TKI, der sowohl den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR), als auch die thrombozytären Wachstumsfaktorrezeptoren α und β sowie die Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptoren 1 bis 3 blockiert und so die Vaskularisierung des Tumors hemmt [37].

Crizotinib ist ein Anaplastische Lymphomkinase- (ALK)-Inhibitor, der für die Therapie des ALK-positiven NSCLC zugelassen wurde [34]. Alectinib und Ceritinib sind ALK-Inhibitoren der zweiten Generation und sind bei ALK-positivem NSCLC zugelassen, die mit Crizotinib vorbehandelt wurde [35]. Crizotinib, Alectinib und Ceritinib binden an die Tyrosinkinase-Domäne des ALK-Fusionsproteins und verhindern so die Bindung von ATP sowie die daraus resultierende Induktion aller nachfolgenden Signalkaskaden [36, 45, 46]. Die klinische Wirksamkeit von Crizotinib wird jedoch nach mehrmonatiger Therapiedauer durch die Entwicklung sekundärer Resistenzen eingeschränkt. In klinischen Studien wurden bei einem Drittel der ALK-positiven Patienten, die unter Crizotinib progredient waren, neue Mutationen des ALK-Gens oder andere Resistenzmechanismen wie z. B. Genamplifikation als Ursache identifiziert [47-49].

Monoklonale Antikörper

Bevacizumab und Ramucirumab (Angiogenese-Inhibitoren) hemmen die Vaskularisierung des Tumors. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab bindet zielgerichtet an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) [39]. Ramucirumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen den VEGF-Rezeptor (VEGFR)-2 richtet. Durch Blockade des VEGFR-2 wird die Bindung von VEGF, die Aktivierung des VEGFR-2 durch Dimerisierung sowie die Aktivierung der nachfolgenden Angiogenese-relevanten Signalkaskaden verhindert [42].

Der monoklonale Antikörper Necitumumab blockiert EGFR an der Ligandenbindungsstelle und verhindert dadurch die Aktivierung des Rezeptors. Necitumumab ist ausschließlich für das plattenepitheliale NSCLC zugelassen [43].

Die monoklonalen Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab (Checkpoint-Inhibitoren) binden an den von T-Zellen exprimierten Rezeptor PD-1 und blockieren dessen Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. PD-1 ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität und limitiert diese nach dessen Aktivierung durch Binden der Liganden PD-L1 und PD-L2, die beispielsweise von APC und Tumorzellen exprimiert werden. Während eine solche Reduktion der T-Zell-Aktivität nach dem Ende einer Pathogenexposition physiologisch sinnvoll ist, führt die Aktivierung von PD-1 durch tumorzelleigene Liganden zu einer Suppression der T-Zell-Abwehr gegen den Tumor. Die Blockade von PD-1 durch Nivolumab oder Pembrolizumab unterbindet diese Suppression und reaktiviert die Immunantwort. Nivolumab ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zugelassen. Pembrolizumab ist im Gegensatz zu Nivolumab nur bei Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren zugelassen. Zudem sollten Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen Pembrolizumab erst nach einer entsprechenden zielgerichteten Therapie gegen diese Mutationen erhalten [40, 41, 50, 51].

Atezolizumab wirkt durch PD-L1 statt PD-1 als Zielstruktur direkt auf Tumorzellen und Tumor infiltrierenden Immunzellen. Während heute verfügbare PD-1-Inhibitoren keinen Einfluss auf den Signalweg PD-L1/B7.1 haben, bewirkt Atezolizumab hierdurch die Zunahme von zirkulierenden zytotoxischen T-Zellen mit spezifischen Bindungsstellen für das Tumorantigen. Letzteres macht pathophysiologisch deutlich, warum Atezolizumab auch bei niedrig PD-L1-exprimierenden Patienten Wirkung zeigt und daher Patienten auch unabhängig der Testergebnisse ansprechen.

Ferner lässt die Selektivität von Atezolizumab die für die Immunhomöostase wichtige PD-L2/PD-1 Interaktion intakt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-13 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 2-13: 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 [®] als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.	nein	21. September 2017	A
^a Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ ALK: Anaplastische Lymphomkinase, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-13 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-13 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [52].

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 2-14 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 2-14: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger Chemotherapie oder bei Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	21. September 2017
UC: Urothelkarzinom	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-14 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-14 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [52].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

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

Die ATC-Codes der Arzneimittel wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) recherchiert. Der Zulassungsstatus wurde der Fachinformation des genannten Wirkstoffes entnommen (siehe Quellenangabe beim entsprechenden Wirkstoff).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. 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.
2. Chen, D. S., Mellman, I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39(1): 1-10.
3. Chen, D. S., Irving, B. A., Hodi, F. S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res* 2012; 18(24): 6580-7.
4. Blank, C., Gajewski, T. F., 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.
5. Lyday, B., Chen, T., Kesari, S., Minev, B. Overcoming tumor immune evasion with an unique arbovirus. *J Transl Med* 2015; 13: 3.
6. Seliger, B. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs* 2005; 19(6): 347-54.
7. Spranger, S., Gajewski, T. F. Tumor-intrinsic oncogene pathways mediating immune avoidance. *Oncoimmunology* 2016; 5(3): e1086862.
8. Tomasi, T. B., Magner, W. J., Khan, A. N. Epigenetic regulation of immune escape genes in cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(10): 1159-84.
9. 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.
10. Keir, M. E., Butte, M. J., Freeman, G. J., Sharpe, A. H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 677-704.
11. Latchman, Y., Wood, C. R., Chernova, T., Chaudhary, D., Borde, M. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nature immunology* 2001; 2(3): 261-8.
12. Francisco, L. M., Sage, P. T., Sharpe, A. H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010; 236: 219-42.

13. 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.
14. 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.
15. Butte, M. J., Pena-Cruz, V., Kim, M. J., Freeman, G. J., Sharpe, A. H. Interaction of human PD-L1 and B7-1. *Molecular immunology* 2008; 45(13): 3567-72.
16. Akbari, O., Stock, P., Singh, A. K., Lombardi, V., Lee, W. L. et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. *Mucosal immunology* 2010; 3(1): 81-91.
17. Butte, M. J., Keir, M. E., Phamduy, T. B., Sharpe, A. H., Freeman, G. J. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007; 27(1): 111-22.
18. Schildberg, F. A., Klein, S. R., Freeman, G. J., Sharpe, A. H. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity* 2016; 44(5): 955-72.
19. Liang, S. C., Greenwald, R. J., Latchman, Y. E., Rosas, L., Satoskar, A. et al. PD-L1 and PD-L2 have distinct roles in regulating host immunity to cutaneous leishmaniasis. *European journal of immunology* 2006; 36(1): 58-64.
20. Baxter Oncology GmbH Fachinformation Holoxan (Ifosfamid). Stand: Januar 2015.
21. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Alimta® 100 mg/500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand: Januar 2017.
22. Lilly Deutschland GmbH Fachinformation Gemzar® (Gemcitabin). Stand: März 2017.
23. cell pharm GmbH Fachinformation Eldisine® 5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Vindesinsulfat). Stand: Januar 2014.
24. Pierre Fabre Pharma GmbH Fachinformation Navelbine® 10 mg/1 ml – 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2013.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Riboposid. Stand: Februar 2017.
26. Cancernova GmbH Fachinformation Paclit[®] 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Paclitaxel). Stand: Januar 2016.
27. Aventis Pharma S.A. Fachinformation Taxotere[®] 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml. Stand: Mai 2017.
28. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Fachinformation Mitomycin medac 1 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung (Mitomycin). Stand: Mai 2016.
29. TEVA GmbH Fachinformation Cisplatin Teva[®] 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin). Stand: Mai 2016.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/15/> [Zugriff: 04.08.2017]. 2016.
31. AstraZeneca AB Fachinformation Iressa[®] 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand: März 2017.
32. Roche Registration Limited Fachinformation Tarceva[®] 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: November 2016.
33. Boehringer Ingelheim International GmbH Fachinformation Giotrif[®] 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: Februar 2017.
34. Pfizer Limited Fachinformation Xalkori[®] 200/250 mg Hartkapseln (Crizotinib). Stand: November 2016.
35. Novartis Europharm Limited Fachinformation Zykadia[®] 150 mg Hartkapseln (Ceritinib). Stand: Juli 2017.
36. Roche Registration Limited Fachinformation Alecensa[®] (Alectinib). Stand: Juni 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

37. Boehringer Ingelheim International GmbH Fachinformation Vargatef[®] 100 mg/150 mg Weichkapseln (Nintedanib). Stand: Februar 2017.
38. AstraZeneca AB Fachinformation Tagrisso[®] 40 mg/80 mg Filmtabletten (Osimertinib). Stand: April 2017.
39. Roche Registration Limited Fachinformation Avastin[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bevacizumab). Stand: Juni 2017.
40. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Fachinformation Opdivo[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: Juni 2017.
41. Merck Sharp & Dohme Limited Fachinformation Keytruda[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2017.
42. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand: Januar 2016.
43. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Portrazza[®] 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Necitumumab). Stand: November 2016.
44. Goss, G., Tsai, C. M., Shepherd, F. A., Bazhenova, L., Lee, J. S. et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology* 2016; 17(12): 1643-1652.
45. Shaw, A. T., Gandhi, L., Gadgeel, S., Riely, G. J., Cetnar, J. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology* 2016; 17(2): 234-42.
46. Ou, S. H., Bartlett, C. H., Mino-Kenudson, M., Cui, J., Iafrate, A. J. Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a success story to usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology. *The oncologist* 2012; 17(11): 1351-75.
47. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* 2013; 368(25): 2385-94.

48. Doebele, R. C., Pilling, A. B., Aisner, D. L., Kutateladze, T. G., Le, A. T. et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18(5): 1472-82.

49. Katayama, R., Khan, T. M., Benes, C., Lifshits, E., Ebi, H. et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(18): 7535-40.

50. Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(17): 1627-39.

51. Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(2): 123-135.

52. Roche Registration Limited Fachinformation Tecentriq[®] 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab). Stand: September 2017.