

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zu-
gelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APC	Antigen-präsentierende Zelle (Antigen-presenting cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD28	Cluster of differentiation 28
CHO	Ovar des chinesischen Hamsters (Chinese hamster ovary)
CTC/CTL	Zytotoxische(r) T-Zelle/-Lymphozyt (Cytotoxic T-cell/-lymphocyte)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lmphozyten-Antigen 4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic acid)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
GC	Gemcitabin, Cisplatin
IgG	Immunglobulin
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major histocompatibility complex)
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin
NSCLC	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Non-small cell lung cancer)
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-cell receptor)
(m)UC	(metastasiertes) Urothelkarzinom ([metastatic] Urothelial cancer)
UICC	Internationale Union gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Atezolizumab
Handelsname:	Tecentriq®
ATC-Code:	noch nicht zugewiesen
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11306050	EU/1/17/1220/001	Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1.200 mg Atezolizumab, entsprechend einer Konzentration von 60 mg/ml vor Verdünnung	Packung mit 1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Atezolizumab (Tecentriq[®]) ist der erste für die klinische Tumorthherapie verfügbare monoklonale Antikörper gegen den Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). Atezolizumab zählt zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren, die bei der Behandlung verschiedener Tumorentitäten zunehmend an Bedeutung gewinnen. Im Gegensatz zur herkömmlichen Chemotherapie oder auch der gezielten Therapie ist der Wirkstoff bei der Checkpoint-Inhibition nicht selbst der Effektor, sondern er unterstützt die körpereigene Abwehr gegen die durch zytotoxische T-Lymphozyten (Cytotoxic T-Lymphocytes, CTLs) als „fremd“ erkannten Tumorzellen. Der humanisierte Immunglobulin-G1 (IgG1)-Antikörper Atezolizumab blockiert zwei inhibitorische Checkpoints, die an der Suppression der körpereigenen Abwehr gegen Tumorzellen beteiligt sind: Die Verbindung zwischen dem Liganden PD-L1 und dem Rezeptor Programmed Death 1 (PD-1) einerseits und zwischen dem Liganden PD-L1 und dem Rezeptor B7.1 andererseits [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 CTLs (Schritte 6-7 in Abbildung 1).

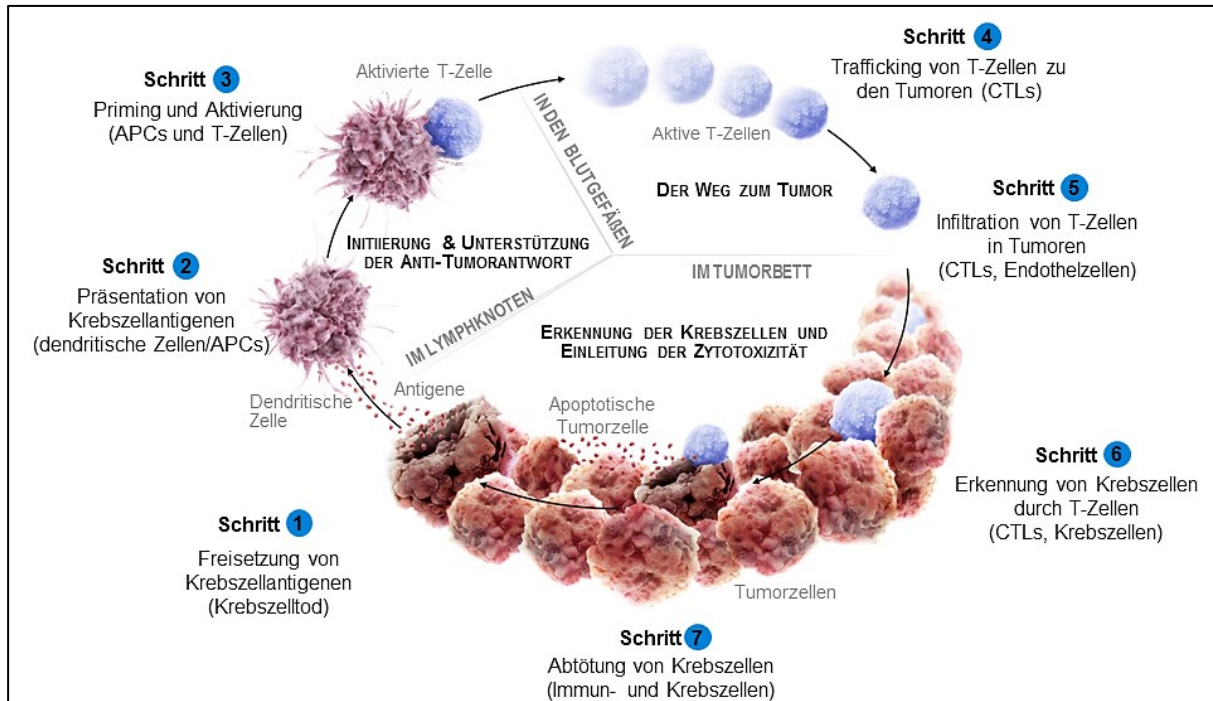


Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach [2])

APC: Antigen-präsentierende Zellen, CTLs: 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 an diesen Mechanismen beteiligten wichtigsten Rezeptoren und Liganden zusammen:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Rezeptoren und zugehörige Liganden, die im Krebsimmunzyklus an der Inaktivierung der 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 Bindung von PD-L1 an PD-1, und die dadurch vermittelte Inaktivierung von CTC: Zahlreiche Tumore, wie auch das Urothelkarzinom, 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 nicht mehr an der immunologischen Tumorbewehr.

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 starker Bindung von APC an T-Zellen über den Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) und den T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor, TCR), verdrängen CTLA-4 und PD-L1 die CD28-Bindungsstellen und verhindern so das Priming und ein Überschießen der Immunreaktion.

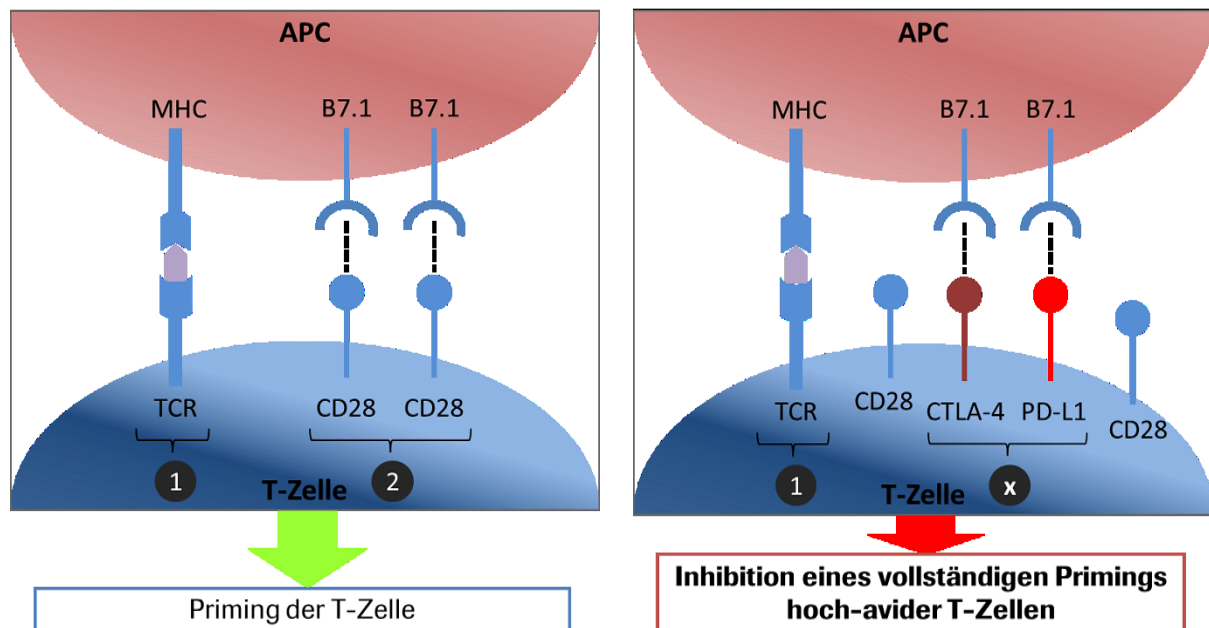


Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach [15])

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].

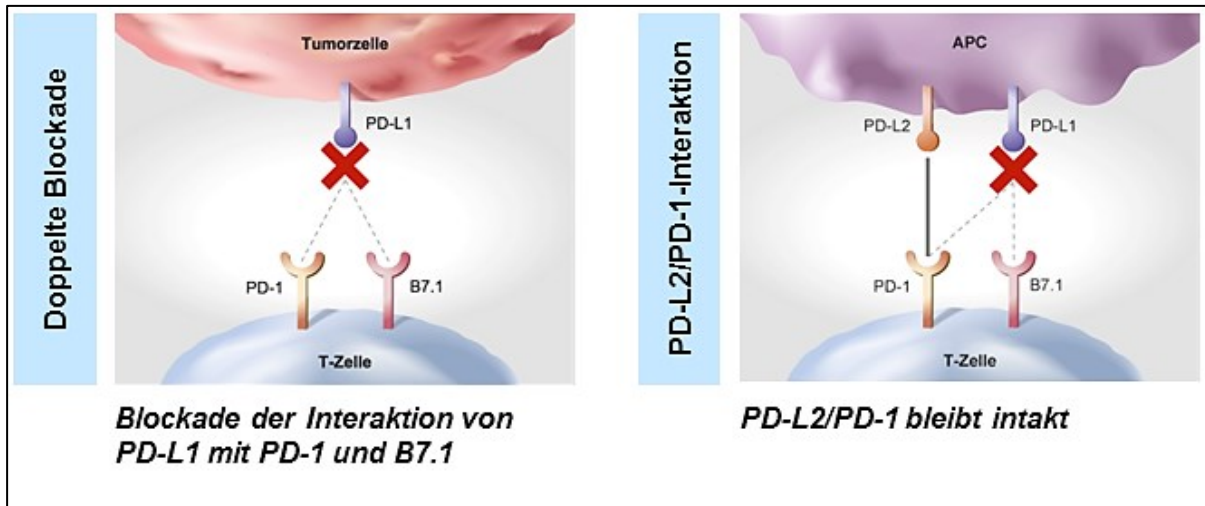


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Atezolizumab: Blockierte Bindung zwischen PD-L1 und PD-1 sowie zwischen PD-L1 und B7.1 bei unbeeinflusster Bindung von PD-L2 an PD-1 (eigene Abbildung nach [3])

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, sodass T-Zellen geprimed werden und über die Blutbahn ihr Ziel – die Tumor-Mikroumgebung – erreichen können (siehe Abbildung 4).

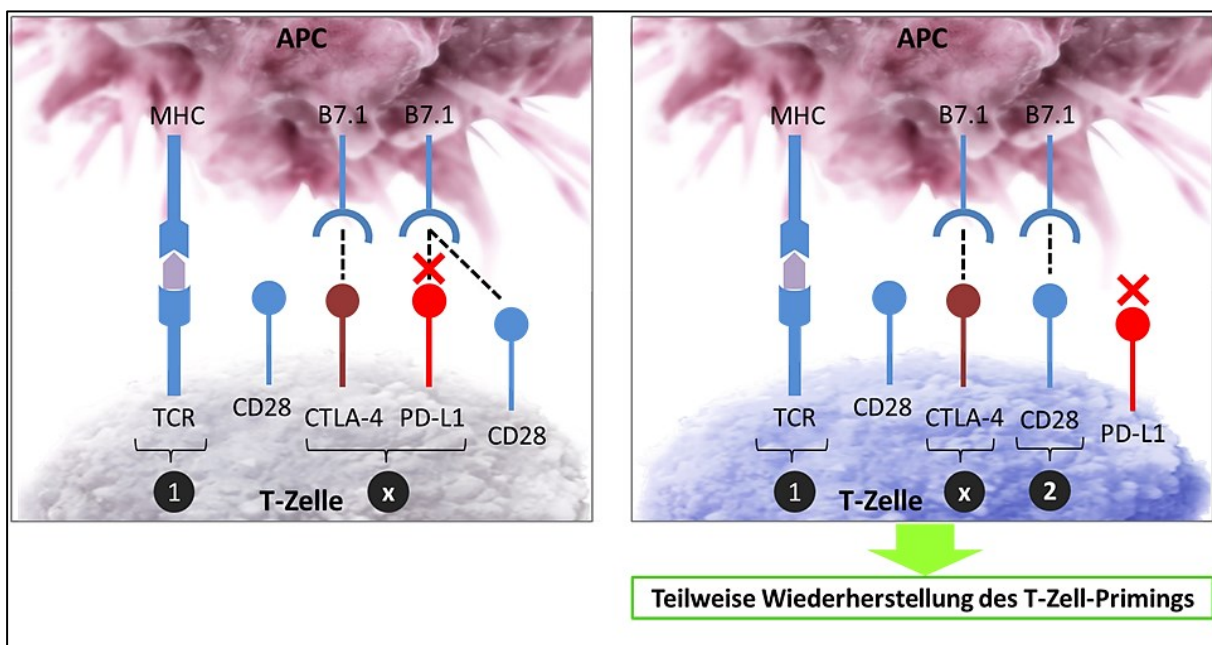


Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach [15])

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

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 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.

Das Urothelkarzinom (UC) ist eine der häufigeren bösartigen Tumorerkrankungen und steht beim Mann an vierter Stelle der Malignom-Neuerkrankungen [20]. Dabei ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 15% in der Zielpopulation (UICC-Stadium IV) [21] vergleichsweise schlecht. In den letzten Dekaden wurde diesbezüglich im Gegensatz zu den meisten anderen bösartigen Tumorformen kaum ein Fortschritt erzielt. Mangels innovativer therapeutischer Targets ist der Therapiealgorithmus beim UC entsprechend wenig komplex und die Zahl der therapeutischen Optionen äußerst begrenzt. Es existieren weder verlässliche prädiktive Biomarker noch innovative molekulare Targets, und die aktuell in der Therapie des metastasierten UC (metastatic urothelial cancer, mUC) verwendeten Wirkstoffe sind überwiegend seit Jahrzehnten verfügbar. Die einzige Ausnahme ist das 2009 zugelassene synthetische Vinca-Alkaloid Vinflunin, das nur für die Zweitlinientherapie zugelassen ist [22], dessen Wirkprinzip [23, 24] aber auch schon seit Jahrzehnten bekannt ist (s. u.).

In der Erstlinien-Chemotherapie des mUC ist der in Deutschland (und im Übrigen auch weltweit) etablierte therapeutische Standard eine Cisplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie nach dem GC- (Gemcitabin, Cisplatin) oder dem MVAC- (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin) Schema. MVAC ist ähnlich wirksam wie GC, hat aber bezüglich der Toxizität nicht unerhebliche Nachteile, sodass es seit der Publikation der entsprechenden pivotalen Studien [25, 26] international nur noch wenig gebräuchlich ist. Dies spiegelt sich auch in der deutschen S3-Leitlinie wider [27].

Für Patienten, die aufgrund von Einschränkungen der Nierenfunktion, neurologischem Funktionsstatus und/oder Allgemeinzustand für eine Cisplatin-basierte Behandlung nicht in Frage kommen [28], wird in nationalen und internationalen Leitlinien ebenso einheitlich eine Kombination von Carboplatin und Gemcitabin empfohlen [27, 29-33]. Diese Kombination ist in Deutschland zwar nicht zugelassen, stellt aber den therapeutischen Standard dar (vgl. Modul 3B, Abschnitt 3.1) [27].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kommen Patienten aufgrund einer erheblichen Einschränkung des Allgemeinzustandes (ECOG Performance-Status ≥ 2) oder einer Komorbidität für eine Kombinations-Chemotherapie nicht in Frage, können sie neben Best Supportive Care auch mit einer Monotherapie z. B. mit Gemcitabin behandelt werden, allerdings ist der Empfehlungsgrad hierfür schwach, was neben der niedrigen Evidenz aus Studien auch der geringen Wirksamkeit in den vorliegenden Untersuchungen geschuldet ist [27].

Kommt es nach einer systemischen Therapie des mUC zu einer erneuten Progression der Erkrankung, so ist zusätzlich zu den oben genannten Wirkstoffen in der Zweitlinie auch Vinflunin für die Behandlung zugelassen [22] und wird in Leitlinien empfohlen [27, 29-33].

Der Unterschied zwischen den Wirkmechanismen der genannten Chemotherapeutika und dem von Atezolizumab ist fundamental: Das Ziel der Chemotherapie ist die Lebens- bzw. Teilungsfähigkeit der Tumorzelle selbst. Der Effekt der zytostatischen Therapie ist jedoch nicht auf Tumorzellen beschränkt, sondern betrifft alle sich teilenden Zellen, also auch gesunde Gewebe. Atezolizumab hingegen schaltet, wie oben beschrieben, einen evasiven Mechanismus ab, mit dem sich die Tumorzelle der körpereigenen Abwehr entzieht, und ermöglicht so dem Immunsystem, Tumorzellen wieder eliminieren zu können. Damit ist der Wirkmechanismus von Atezolizumab auf die Interaktion des Tumors mit seiner Mikroumgebung gerichtet und damit deutlich spezifischer als der ubiquitäre zytotoxische oder zytostatische Mechanismus der Chemotherapie.

Der seit den frühen 1970er Jahren [34] bekannte Wirkmechanismus der komplexgebundenen Platinatome (neben dem zur Behandlung des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms zugelassenen Cisplatin gehören dazu auch die nicht zugelassenen Wirkstoffe Carboplatin und Oxaliplatin) besteht in der Bildung von Querverbindungen von benachbarten Basen der Desoxyribonucleinsäure (desoxyribonucleic acid, DNA), wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt sind. Diese Verbindungen können auf dem gleichen (Intrastrang-Vernetzung) oder einem benachbarten (Interstrang-Vernetzung) DNA-Strang auftreten, bringen die DNA-Synthese zum Erliegen und hemmen so die Zellteilung. Zusätzlich bewirken die komplexgebundenen Platinatome Punktmutationen und hemmen die Telomeraseaktivität; im Zusammenspiel führen diese Wirkungen zum Anschalten des programmierten Zelltods (Apoptose) [35-40].

Gemcitabin ist ein Antimetabolit aus der Gruppe der Pyrimidin-Analoga, der erst intrazellulär in seine aktive Form umgewandelt wird (Prodrug); das aktive Nukleosid (Gemcitabin-Triphosphat) akkumuliert durch Hemmung der Ribonucleotid-Reduktase intrazellulär und wird an Stelle von Cytidin in die DNA eingebaut. Dadurch wird die DNA-Synthese unterbrochen, und es kommt – wie bei den Platinverbindungen – zum Zelltod [41-44].

Das MVAC-Schema enthält neben den zugelassenen Wirkstoffen Methotrexat, Adriamycin (oder Doxorubicin) und Cisplatin auch das nicht zugelassene Vinblastin. Die neben Cisplatin im MVAC-Schema enthaltenen Wirkstoffe haben folgende Wirkmechanismen:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Methotrexat ist ein Analogon des Vitamin B9 (Folsäure) und hemmt kompetitiv die Dihydrofolat-Reduktase. Seine antitumoröse Wirkung als Antimetabolit wurde 1948 erstmals beschrieben [45]; Methotrexat war damit einer der ersten überhaupt in der Tumor-Chemotherapie eingesetzten Wirkstoffe [45-47].
- Vinblastin ist ein Vinca-Alkaloid; der seit den 1960er Jahren bekannte Wirkmechanismus dieser Substanzen besteht in einer intrazellulären Bindung des Proteins Tubulin, die die Formation der für die Mitose erforderlichen Mikrotubuli hemmt und damit die Zellteilung unterbindet [23, 24, 48].
- Adriamycin (oder Doxorubicin) gehört zur ebenfalls in den 1960er Jahren erstmals beschriebenen Gruppe der Anthrazykline, die als Interkalanzien auf planare Verbindungen in der DNA und RNA wirken; dadurch wird die DNA-Synthese gestört und es kommt zur Bildung freier Radikale [49-53].

Das für die Zweitlinien-Chemotherapie zugelassene Vinflunin gehört wie Vinblastin zur Gruppe der Vinca-Alkaloide und hemmt die Bildung von Mikrotubuli während der Zellteilung [54, 55]. Vinflunin zeigte in der pivotalen klinischen Studie [56] gegenüber „Best Supportive Care“ einen moderaten, nicht signifikanten Zugewinn im Gesamtüberleben von 2,3 Monaten bei nicht unerheblicher Toxizität. Die dessen ungeachtet rasche Aufnahme von Vinflunin in die therapeutische Praxis in Deutschland (Näheres dazu im Modul 3C, Abschnitt 3.2.2) unterstreicht den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet UC.

Seit Juni 2017 ist mit Nivolumab (Opdivo®) ein anti-PD-1-Antikörper in der Zweitlinientherapie des UC nach Versagen einer platinhaltigen Therapie in der Europäischen Union zugelassen [57]. Seit September 2017 ist mit der Zulassung von Pembrolizumab (Keytruda®) auch ein anti-PD-1-Antikörper für die Erstlinientherapie des UC bei Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, verfügbar [58]; zusätzlich ist Pembrolizumab auch in der Zweitlinientherapie zugelassen.

Der Wirkmechanismus von Nivolumab und Pembrolizumab ist dem von Atezolizumab ähnlich, allerdings blockieren beide Antikörper den Rezeptor PD-1, nicht den Liganden PD-L1. So wird die Bindung an die Liganden PD-L1 und PD-L2 verhindert, die Bindung zwischen PD-L1 und B7.1 hingegen nicht beeinflusst (vgl. Abbildung 3). Die Zulassung von Nivolumab durch die EMA erfolgte aufgrund der einarmigen Phase-II-Studie CheckMate 275 [59], die in Bezug auf Design und Ergebnisse im Wesentlichen der Kohorte 2 der IMvigor210 mit Atezolizumab gleicht [60]. Ähnliche Evidenz liegt mit der Studie KEYNOTE-052 [61] der Zulassung von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie zugrunde; in der Zweitlinientherapie nach platinbasierter Vorbehandlung dagegen beruht die Zulassung von Pembrolizumab auf der randomisierten Studie KEYNOTE-045 [62], die im Design der Studie IMvigor211 von Atezolizumab [63] ähnlich ist.

Die Checkpoint-Inhibitoren wurden nach Publikation der entsprechenden Studien jeweils sehr rasch in Leitlinien, z.B. die des NCCN [30], aufgenommen, was den großen therapeutischen Bedarf beim UC unterstreicht.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Taxane haben für die Behandlung des UC keine Zulassung, sind im Behandlungsalltag in der Zweitlinientherapie aber in einigen Ländern weit verbreitet und werden auch in nationalen und internationalen Leitlinien als Option genannt [27, 29, 30]. Als erster Wirkstoff dieser aus der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) abgeleiteten Klasse wurde Paclitaxel beschrieben [64], allerdings ging man ursprünglich fälschlicherweise davon aus, dass der Wirkmechanismus der Taxane dem der Vinca-Alkaloide gleiche. Zwar greifen beide Klassen am Spindelapparat an, im Gegensatz zu den Vinca-Alkaloiden hemmen aber die Taxane den Abbau, nicht den Aufbau dieses Apparats [65].

Sowohl die Wirkungen der Chemotherapeutika als auch der Checkpoint-Inhibitoren sind ubiquitär, d. h. formal nicht auf Tumor-Zellen bzw. –Mikroumgebung beschränkt. Das Nebenwirkungsprofil beider Wirkstoffgruppen (s. Modul 3) wird dabei in erster Linie durch die Effekte auf Nicht-Tumorzellen geprägt.

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 Dossiers 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 als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie [...].	nein	21.09.2017	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation Tecentriq[®] mit Stand vom September 2017 [66].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: 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 [...] zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms [...] bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.	21.09.2017
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.	21.09.2017

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 in der deutschen Fachinformation Tecentriq® mit Stand vom September 2017 [66].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

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

Die ATC-Codes der Arzneimittel wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO) recherchiert. 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. *Nat Immunol* 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 fetomaternal 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. *Mol Immunol* 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 Immunol* 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. *Eur J Immunol* 2006; 36(1): 58-64.
20. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf, [Aufgerufen am: 31.08.2017]. 2015
21. American Cancer Society. Survival rates for bladder cancer. <http://www.cancer.org/cancer/bladdercancer/detailedguide/bladder-cancer-survival-rates>. [Aufgerufen am: 01.08.2017]. 2016
22. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation, Jaylor® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Juni 2014. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/011996>, [Aufgerufen am: 31.07.2017]. 2014
23. Cosgriff, T. M. The metabolic effects of the periwinkle alkaloid vinblastine. *Minn Med* 1968; 51(7): 977-82.
24. Johnson, I. S., Armstrong, J. G., Gorman, M., Burnett, J. P., Jr. The vinca alkaloids: a new class of oncolytic agents. *Cancer Res* 1963; 23: 1390-427.
25. von der Maase, H., Hansen, S. W., Roberts, J. T., Dogliotti, L., Oliver, T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3068-77.
26. von der Maase, H., Sengelov, L., Roberts, J. T., Ricci, S., Dogliotti, L. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4602-8.
27. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL

(Stand: November 2016). URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>, [Aufgerufen am: 01.08.2017]. 2016

28. Galsky, M. D., Hahn, N. M., Rosenberg, J., Sonpavde, G., Hutson, T. et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011; 12(3): 211-4.

29. Bellmunt, J., Orsola, A., Leow, J. J., Wiegel, T., De Santis, M. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii40-8.

30. National Comprehensive Cancer Network, NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder cancer. Version 5 - May 25, 2017. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf, [Aufgerufen am: 20.07.2017]. 2017

31. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Bladder cancer: diagnosis and management. NICE guideline. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng2/resources/bladder-cancer-diagnosis-and-management-of-bladder-cancer-51036766405>, [Aufgerufen am: 05.08.2017]. 2015

32. Stenzl, A., Cowan, N. C., De Santis, M., Jakse, G., Kuczyk, M. A. et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 55(4): 815-25.

33. Stenzl, A., Cowan, N. C., De Santis, M., Kuczyk, M. A., Merseburger, A. S. et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011; 59(6): 1009-18.

34. Rosenberg, B. Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy. *Naturwissenschaften* 1973; 60(9): 399-406.

35. Chu, G. Cellular responses to cisplatin. The roles of DNA-binding proteins and DNA repair. *J Biol Chem* 1994; 269(2): 787-90.

36. Eastman, A. Activation of programmed cell death by anticancer agents: cisplatin as a model system. *Cancer Cells* 1990; 2(8-9): 275-80.

37. Jordan, P., Carmo-Fonseca, M. Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57(8-9): 1229-35.

38. Reed, E. Cisplatin. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1999; 18: 144-51.
39. Trimmer, E. E., Essigmann, J. M. Cisplatin. *Essays Biochem* 1999; 34: 191-211.
40. medac. Fachinformation, Cisplatin 0,5 mg/l Lösung medac; Stand Januar 2014. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007989>, [Aufgerufen am: 31.07.2017]. 2014
41. Guchelaar, H. J., Richel, D. J., van Knapen, A. Clinical, toxicological and pharmacological aspects of gemcitabine. *Cancer Treat Rev* 1996; 22(1): 15-31.
42. Lund, B., Kristjansen, P. E., Hansen, H. H. Clinical and preclinical activity of 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine). *Cancer Treat Rev* 1993; 19(1): 45-55.
43. onkovis. Fachinformation, Gemcitabin onkovis 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand März 2014. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/011815>, [Aufgerufen am: 31.5.2017]. 2014
44. Plunkett, W., Huang, P., Searcy, C. E., Gandhi, V. Gemcitabine: preclinical pharmacology and mechanisms of action. *Semin Oncol* 1996; 23(5 Suppl 10): 3-15.
45. Farber, S., Diamond, L. K. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948; 238(23): 787-93.
46. Bertino, J. R. The mechanism of action of the folate antagonists in man. *Cancer Res* 1963; 23: 1286-306.
47. medac. Fachinformation, Methotrexat 250 mg Infusionslösung medac; Stand April 2015. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/001337>, [Aufgerufen am: 31.07.2017]. 2015
48. Teva. Fachinformation, Vinblastinsulfat Teva® 1mg/ml Injektionslösung; Stand September 2016. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012357>, [Aufgerufen am: 31.07.2017]. 2016
49. Adriamycin. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* 1976; 10: 43-9.

50. Blum, R. H., Carter, S. K. Adriamycin. A new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1974; 80(2): 249-59.

51. Connors, T. A. Drugs used in the treatment of cancer. *FEBS Lett* 1975; 57(3): 223-33.

52. deKernion, J. B. The chemotherapy of advanced bladder carcinoma. *Cancer Res* 1977; 37(8 Pt 2): 2771-4.

53. Teva. Fachinformation, Doxorubicinchlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Mai 2016. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012535>, [Aufgerufen am: 31.07.2017]. 2016

54. Kruczynski, A., Barret, J. M., Etievant, C., Colpaert, F., Fahy, J. et al. Antimitotic and tubulin-interacting properties of vinflunine, a novel fluorinated Vinca alkaloid. *Biochem Pharmacol* 1998; 55(5): 635-48.

55. Kruczynski, A., Colpaert, F., Tarayre, J. P., Mouillard, P., Fahy, J. et al. Preclinical in vivo antitumor activity of vinflunine, a novel fluorinated Vinca alkaloid. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41(6): 437-47.

56. Bellmunt, J., Theodore, C., Demkov, T., Komyakov, B., Sengelov, L. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4454-61.

57. BMS. Fachinformation, Nivolumab OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020675>, [Aufgerufen am: 06.07.2017]. 2017

58. MSD. Fachinformation, KEYTRUDA® (Pembrolizumab). Stand: August 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/020716#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>, [Aufgerufen am: 25.09.2017]. 2017

59. Sharma, P., Retz, M., Siefker-Radtke, A., Baron, A., Necchi, A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 312-322.

60. Rosenberg, J. E., Hoffman-Censits, J., Powles, T., van der Heijden, M. S., Balar, A. V. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who

have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet* 2016; 387(10031): 1909-1920.

61. Balar, A. V., Castellano, D. E., O'Donnell, P. H., Grivas, P., Vuky, J. et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: Results from the total KEYNOTE-052 study population. *J Clin Oncol.* 2017; 35(6_suppl): 284-284.

62. Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., Fradet, Y., Lee, J. L. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376(11): 1015-1026.

63. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Protocol. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Chemotherapy In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Bladder Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy. Version 7. [Aufgerufen am: 28.10.2016]. 2016

64. Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P., McPhail, A. T. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971; 93(9): 2325-7.

65. Leistner, E. Arzneimittel aus der Natur - Die Biologie der Taxane. *Pharmazie in unserer Zeit* 2005; 34(2): 98–103.

66. Roche Registration Limited. Fachinformation Tecentriq® (Atezolizumab). Stand: September 2017. [Aufgerufen am: 21.09.2017].