

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: 19.09.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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 .....	26
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	26
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	27
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	29
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	30

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01AA: Stickstofflost-Analoga.....	16
Tabelle 2-5: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse: L01BA: Folsäureanaloga .....	16
Tabelle 2-6: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01BC: Pyrimidinanaloga .....	17
Tabelle 2-7: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CA: Vinca-Alkaloide und Analoga .....	18
Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane.....	19
Tabelle 2-9: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DB: Anthrazykline und verwandte Substanzen .....	21
Tabelle 2-10: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DC: Andere zytotoxische Antibiotika.....	22
Tabelle 2-11: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XX: Andere antineoplastische Substanzen.....	23
Tabelle 2-12: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XC: monoklonale Antikörper .....	24
Tabelle 2-13: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	26
Tabelle 2-14: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	28

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach [2]) .....	8
Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach [15]) .....	10
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Atezolizumab: Blockierte Bindung zwischen PD-L1 und PD-1 sowie zwischen PD-L1 und B7.1 bei unbeeinflusster Bindung von PD-L2 an PD-1 (eigene Abbildung nach [3]) .....	11
Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach [15]) .....	12
Abbildung 5: Rationale der Kombination von Atezolizumab und zytotoxischer Chemotherapie .....	14

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
APC	Antigen-präsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BRCA(1/2)	Brustkrebsgen (1/2) (Breast Cancer Gene [1/2])
CD	Cluster of Differentiation
CTL	Zytotoxischer T-Lymphozyt (Cytotoxic T-Lymphocyte)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
IgG1	Immunglobulin-G1
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
nab-Paclitaxel	Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel (Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PARP(-1/2/3)	Poly-ADP-Ribose-Polymerase (1/2/3)
PD-1	Programmed Death 1
PD-L(1/2)	Programmed Death Ligand (1/2)
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TIL	Tumorerfiltrierende Lymphozyten
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer)
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Atezolizumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Tecentriq®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC32</b>

*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
14239957	EU/1/17/1220/002	840 mg (eine Durchstechflasche mit 14 ml enthält 840 mg Atezolizumab)	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**

Atezolizumab (Tecentriq®) ist ein monoklonaler 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 zielgerichteten Therapie ist der Wirkstoff bei der Checkpoint-Inhibition nicht selbst der Effektor, sondern er unterstützt die körpereigene Abwehr gegen die durch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL = Cytotoxic T-Lymphocytes) 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 Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Tumor. Dies wird anschaulich im nachfolgend dargestellten Krebsimmunzyklus beschrieben.

#### **Krebsimmunzyklus**

Unter dem Begriff Krebsimmunzyklus werden verschiedene Prozesse subsumiert, die nötig sind, damit das Immunsystem Krebszellen erkennen, angreifen und vernichten kann. 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 CTL (Schritte 6-7 in Abbildung 1).



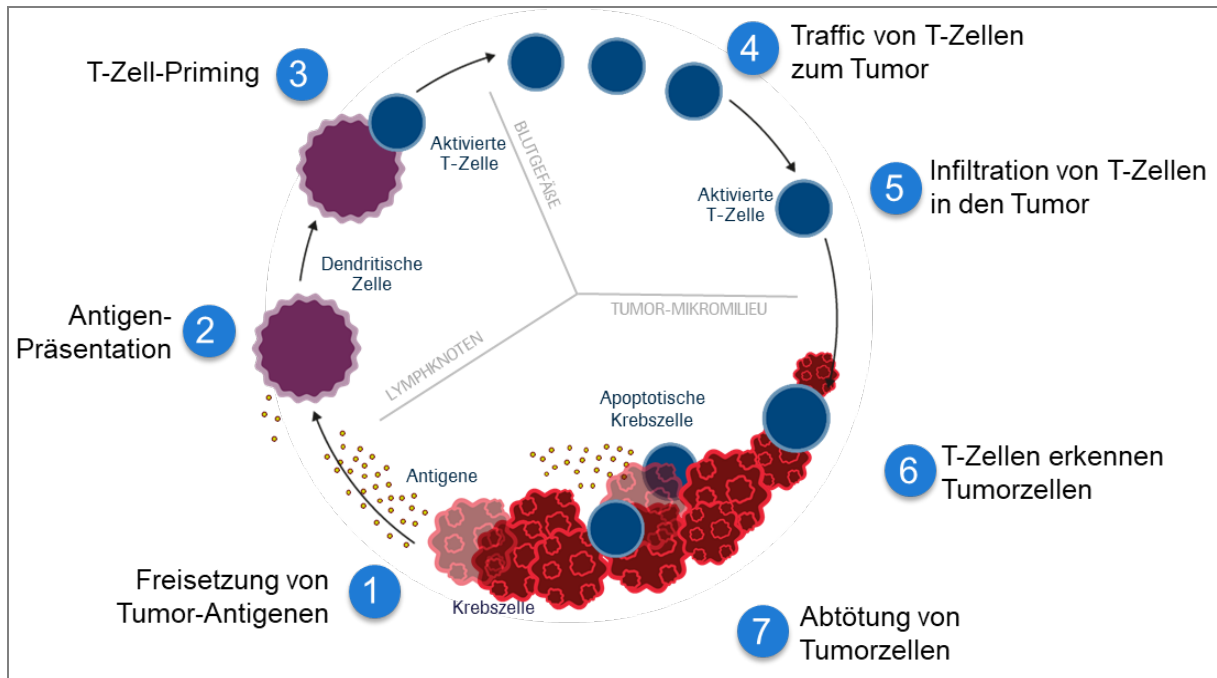


Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach [2])

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. [4-8] Der Tumor entzieht sich somit der Zerstörung durch das Immunsystem („Tumor Escape“). Tabelle 2-3 fasst die an diesen Mechanismen beteiligten wichtigsten Rezeptoren und Liganden zusammen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

APC: Antigen-präsentierende Zelle; CD28: Cluster of Differentiation 28; CTL: Zytotoxischer T-Lymphozyt; CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; PD-1: Programmed Death 1; PD-L1/2: Programmed Death Ligand 1/2

Ein wichtiger Mechanismus, mit dem sich Tumorzellen vor der Zerstörung durch das Immunsystem schützen, ist die Bindung von PD-L1 an PD-1 und die dadurch vermittelte Inaktivierung von CTL. Zahlreiche Tumore, wie auch der triple-negative Brustkrebs (TNBC = Triple-Negative Breast Cancer), 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 CTL bindet, wird diese inaktiviert und beteiligt sich nicht mehr an der immunologischen Tumorabwehr.

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

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

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

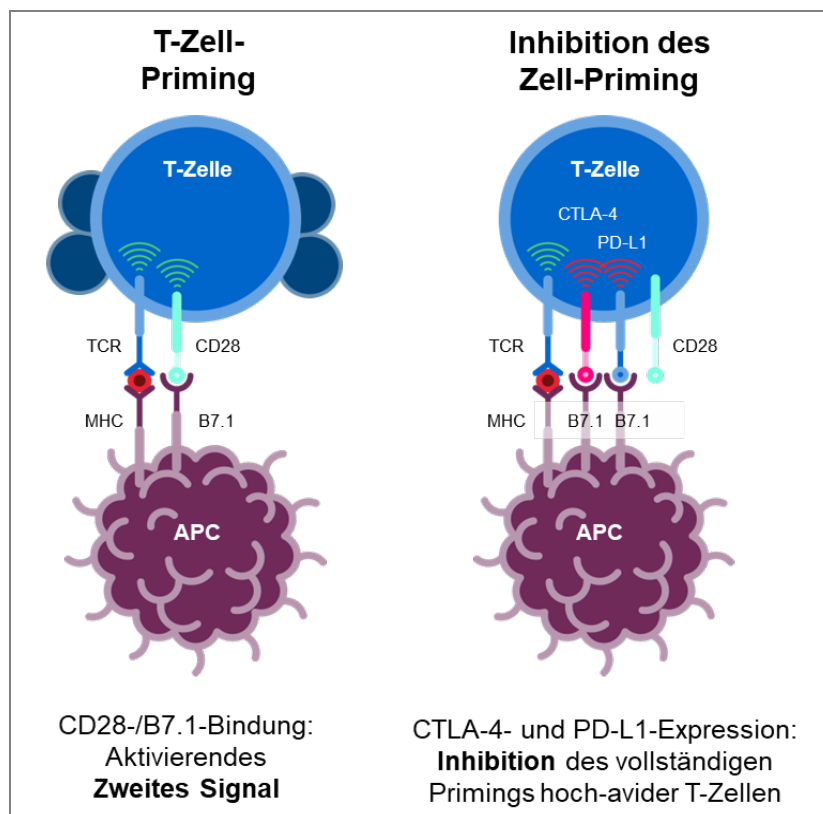


Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach [15])

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

### **Wiederherstellung Tumor-toxischer Signalachsen durch Atezolizumab durch zwei unterschiedliche Mechanismen**

Die Blockade der PD-1/PD-L1 Signalachse durch Atezolizumab hebt einen zentralen Mechanismus auf, durch den sich Tumorzellen dem Zerstörungsmechanismus entziehen können. Die Bindung zwischen PD-1 und PD-L2 bleibt dagegen unbeeinflusst und kann somit überschießende, durch die Reaktivierung der CTL hervorgerufene Immunreaktionen abmildern (Abbildung 3). [3, 16]

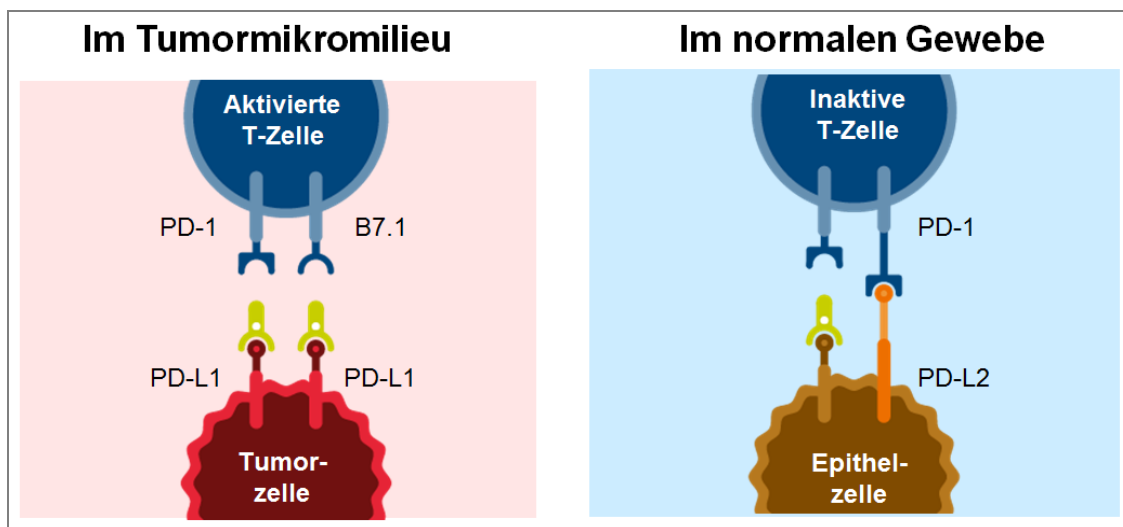


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Atezolizumab: Blockierte Bindung zwischen PD-L1 und PD-1 sowie zwischen PD-L1 und B7.1 bei unbeeinflusster Bindung von PD-L2 an PD-1 (eigene Abbildung nach [3])

In grün: PD-L1 Inhibitor Atezolizumab; PD-1: Programmed Death-1; PD-L1 (-L2): Programmed Death-Ligand 1 (-Ligand 2)

Durch Blockade der Verbindung zwischen PD-L1 und B7.1 durch Atezolizumab wird die Bindung von CD28 an B7.1 wieder möglich, sodass ein Priming der T-Zellen stattfindet und diese über die Blutbahn ihr Ziel – die Tumor-Mikroumgebung – erreichen können (Abbildung 4).

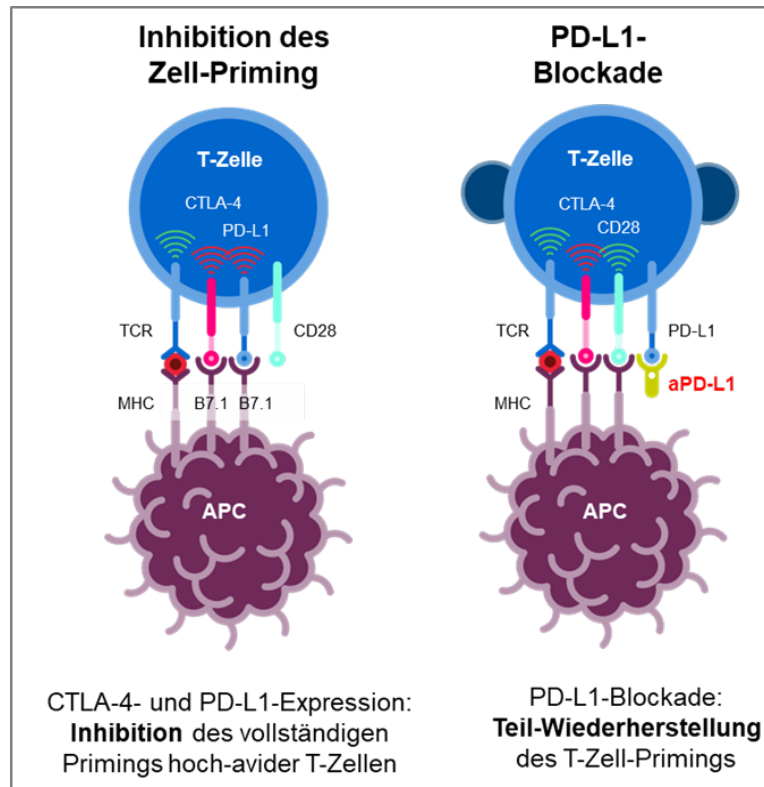


Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach [15])

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

PD-1-Inhibitoren haben nach bisheriger Erkenntnis keinen Einfluss auf den Signalweg PD-L1/B7.1. Formal führt die zusätzliche Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 zu einer Verstärkung des T-Zell-Primings im Lymphknoten und damit zu einer 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 dem CTL 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]

### **Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel**

Atezolizumab ist bislang zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC = Small Cell Lung Cancer), des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC = Non-Small Cell Lung Cancer) sowie des Urothelkarzinoms (UC = Urothelial Carcinoma) zugelassen (Tabelle 2-14).

Seit dem 26.08.2019 ist Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel nun auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, zugelassen.

### ***Nab-Paclitaxel***

Das Chemotherapeutikum nab-Paclitaxel gehört wie Docetaxel und Paclitaxel zur Gruppe der Taxane (ATC-Klasse L01CD), welche an den Mikrotubuli angreifen. 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. [20-22]

Konventionelle Paclitaxel-Formulierungen und Docetaxel sind aufgrund der hydrophoben Eigenschaften des Wirkstoffs auf den Einsatz von Lösungsvermittlern angewiesen. Bei nab-Paclitaxel handelt es sich um eine Nanopartikelformulierung von Paclitaxel, bei der Paclitaxel in einem nicht-kristallinen, amorphen Zustand vorliegt. Nach intravenöser Verabreichung kommt es zur Dissoziation in ca. 10 nm große, an Albumin-gebundene Paclitaxel-Komplexe. Durch diese spezielle Formulierung erhöht sich die Löslichkeit von Paclitaxel, und es sind keine Lösungsvermittler mehr nötig. Da Lösungsvermittler zu einer Hypersensibilisierung führen können, erfordert eine Therapie mit Paclitaxel in konventioneller Formulierung oder mit Docetaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden. [20, 22, 23] Bei nab-Paclitaxel ist jedoch aufgrund der fehlenden Gefahr einer Hypersensibilisierung auf den Lösungsvermittler keine Prämedikation mit Kortikosteroiden notwendig, was auch in der pivotalen Studie von nab-Paclitaxel gezeigt werden konnte. [21, 24]

### ***Rationale für die Kombination von Checkpoint-Inhibitor und Zytostatikum***

Während die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren die körpereigenen Mechanismen der Immunabwehr (re)aktiviert, wirkt die Chemotherapie über eine exogen initiierte Eliminierung der Tumorzellen. So besteht zunächst eine komplementäre Wirkung beider Therapieprinzipien. Darüber hinaus führt die Taxantherapie zu einer vermehrten Präsentation von CD8<sup>+</sup> Tumorzellinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) und verstärkt damit die antitumorale Wirkung der Therapie. [2, 25-29] Dabei ist grundsätzlich davon auszugehen, dass aufgrund des durch die zytotoxische Chemotherapie induzierten Tumorzelltods große Mengen an Tumorantigenen mit immunogener Wirkung freigesetzt werden (Abbildung 5).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ein weiterer theoretischer Vorteil des Einsatzes von nab-Paclitaxel in der Kombination mit dem Immunonkologikum Atezolizumab ist, dass bei der Gabe von nab-Paclitaxel keine Prämedikation mit immunsuppressiven Kortikosteroiden erforderlich ist, die die Wirksamkeit der Immuntherapie kompromittieren könnten. [24, 30, 31]

Zusammenfassend wird die Therapie mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel damit durch die komplementäre Wirkung beider Kombinationspartner und darüber hinaus vor allem durch deren synergistischen Effekt charakterisiert. Den aktuellen Therapiestandard für die Behandlung von Patienten mit TNBC stellt die zytotoxische, vorzugsweise Taxan- und/oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie dar. [32-36] Die Eliminierung der Tumorzellen basiert auf deren hoher Proliferationsrate und der damit einhergehenden Chemotherapiesensitivität. Dieser Standard wird durch das neue Therapieprinzip – i.e. (Re)Aktivierung des körpereigenen Immunsystems (Krebsimmunzyklus) – nicht nur ergänzt. Vielmehr verstärken der durch die Taxane ausgelöste Anstieg von T-Zellen, die erhöhte Aktivierung von TIL und die Hinfalligkeit einer Gabe von Kortikosteroiden bei nab-Paclitaxel die Effektivität der Immuntherapie insgesamt.

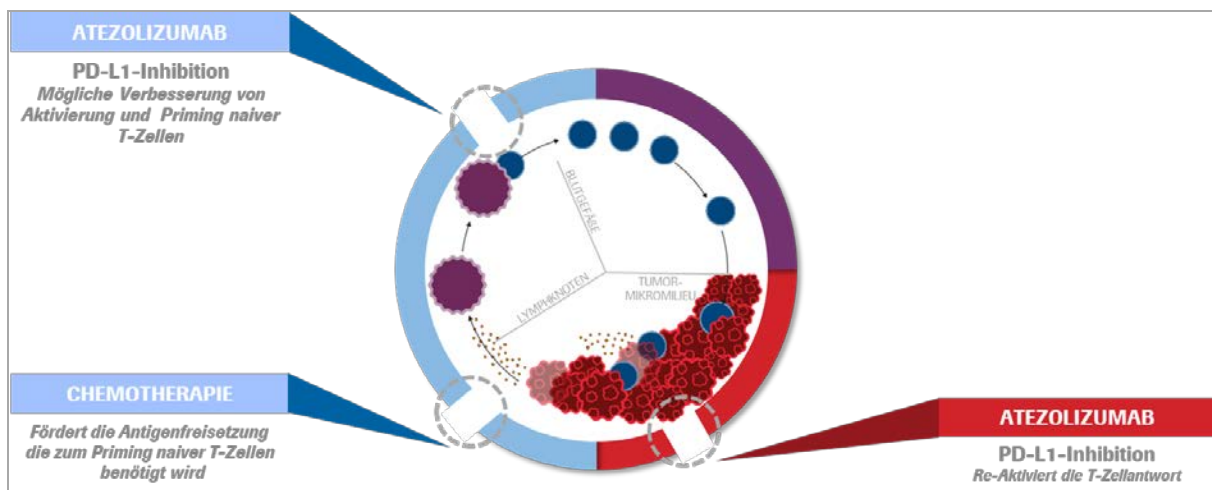


Abbildung 5: Rationale der Kombination von Atezolizumab und zytotoxischer Chemotherapie

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

*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.*

Sowohl für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem) TNBC als auch für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen, war bislang keine spezifische Therapieoption zugelassen.

Eine Reihe von Zytostatika sowie der monoklonale Antikörper Bevacizumab und der PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Inhibitor Olaparib stehen als Therapieoptionen zur Verfügung. Die Zytostatika und Bevacizumab sind für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs im Allgemeinen zugelassen. Olaparib ist für Patienten mit BRCA (Brustkrebsgen) 1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom haben, zugelassen. Alle Zulassungen schließen die Behandlung der Gruppe von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC mit ein, sind aber eben nicht spezifisch für diese.

**Wirkmechanismen der Zytostatika**

Für die Chemotherapie von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, sind zytostatisch wirksame Substanzen aus den ATC-Klassen Stickstofflostanaloga, Folsäureanaloga, Pyrimidinanaloga, Vinca-Alkaloide und Analoga, Taxane, Anthrazykline und verwandte Substanzen, andere zytotoxische Antibiotika sowie andere antineoplastische Substanzen verfügbar.

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 nicht lebensfähigen Zellen. Maligne Zellen haben eine höhere Teilungsrate als differenzierte gesunde Zellen und sind daher anfälliger für eine zytotoxische Therapie. Der Effekt der zytostatischen Therapie ist jedoch nicht auf Tumorzellen beschränkt, sondern betrifft alle sich teilenden Zellen, also auch gesunde Gewebe.



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**L01A Alkylierende Mittel**

Tabelle 2-4: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01AA: Stickstofflost-Analoga

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Cyclophosphamid [37]	Endoxan®	<p>„Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <p><b>„Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:</b></p> <p>[...]</p> <p>– Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie</p> <p>– Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms</p> <p>[...]</p> <p><b>Endoxan überzogene Tabletten:</b></p> <p>– Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie</p> <p>– Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.“</p>	L01AA01
Ifosfamid [38]	Holoxan®	<p><b>„Mammakarzinom</b></p> <p>Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.“</p>	L01AA06

Die **Stickstofflost-Derivate Cyclophosphamid und Ifosfamid** gehören zur Gruppe der Alkylanzien. Die in der Leber entstehenden aktiven Metaboliten alkylieren die Phosphodiesterbrücken der Desoxyribonukleinsäure (DNA = Desoxyribonucleic Acid), woraus Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA resultieren. [37, 38]

**L01B Antimetabolite**

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

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Methotrexat [39]	Methotrexat-GRY®	<p>„Mammakarzinome in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.“</p>	L01BA01

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der **Folsäureantagonist Methotrexat** hemmt an mehreren Stellen folsäureabhängige metabolische Schlüsselenzyme, die für die Biosynthese von Thymidin- und Purin-Nukleotiden notwendig sind, darunter Thymidylatsynthase, Dihydrofolatreduktase und Glycinamid-Ribonukleotidformyltransferase. [39]

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

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
5-Fluorouracil [40]	5-FU medac	„– Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom“	L01BC02
Gemcitabin [41]	Gemcitabin-GRY®	„Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.“	L01BC05
Capecitabin [42]	Xeloda®	„Xeloda® wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.“ „Xeloda® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.“	L01BC06

**Pyrimidinanaloga** wie **5-Fluorouracil (5-FU)** und **Gemcitabin** werden anstelle der Pyrimidinbasen Cytosin, Thymin und Uracil in DNA bzw. Ribonukleinsäure (RNA = Ribonucleic Acid) eingebaut und führen zu Strangabbrüchen, da die Synthese nicht weitergeführt werden kann. [40, 41] Bei **Capecitabin** handelt es sich um eine oral einzunehmende Vorstufe von 5-FU. [42]

**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
Vinblastin [43]	Vinblastinsulfat Teva®	„Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: [...] – rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)“	L01CA01
Vincristin [44]	Vincristinsulfat- TEVA®	„Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom [...]“	L01CA02
Vinorelbin [45]	Navelbine®	„Behandlung – als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.“	L01CA04

**Vinca-Alkaloide (Vinblastin, Vincristin und 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. [43-45]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-8: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01CD: Taxane

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Paclitaxel [20]	Paclitaxel HAEMATO	<p>„Mammakarzinom: Paclitaxel HAEMATO 6mg/ml ist indiziert zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel HAEMATO 6mg/ml sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden. Paclitaxel HAEMATO 6mg/ml ist zur Firstline Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab indiziert, wenn HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe 4.4 und 5.1). Als Monotherapie ist Paclitaxel HAEMATO 6mg/ml für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.“</p>	L01CD01
nab-Paclitaxel [21]	Abraxane®	<p>„Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclinenthaltende Therapie nicht angezeigt ist“</p>	
Docetaxel [22]	Taxotere®	<p><u>„Brustkrebs</u> TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• operablem, nodal positivem Brustkrebs,</li> <li>• operablem, nodal negativem Brustkrebs.</li> </ul> <p>Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen (siehe Abschnitt 5.1). TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Die TAXOTERE-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal</p>	L01CD02

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
		<p>fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.</p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.“</p>	

Die **Taxane Paclitaxel**, in konventioneller lösungsmittelbasierter Formulierung oder als **nab-Paclitaxel** in Albumin-gebundener Nanopartikelformulierung, 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. [20-22]

**L01DB Anthracycline und verwandte Substanzen**

Tabelle 2-9: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01DB: Anthrazykline und verwandte Substanzen

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Doxorubicin [46]	Adrimedac®	„Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: – Mammakarzinom [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.“	L01DB01
Pegyliertes liposomales Doxorubicin [47]	Caelyx®	„Caelyx ist indiziert: – Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.“	
Liposomales Doxorubicin [48]	Myocet®	„Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.“	
Epirubicin [49]	Bendaepi	„Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: – Mammakarzinom“	L01DB03
Mitoxantron [50]	Onkotrone	„– Onkotrone ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.“	L01DB07

Aus der ATC-Klasse **Anthracycline und verwandte Substanzen** sind die Wirkstoffe **Doxorubicin** (L01DB01), **Epirubicin** (L01DB03) und **Mitoxantron** (L01DB07) zur Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. Sie binden an die DNA und hemmen auf diese Weise die Nukleinsäuresynthese und den Zellzyklus. [46-50]

Doxorubicin weist eine hohe kardiale Toxizität auf. Um das Risiko von kardialen Nebenwirkungen zu senken, wurden liposomale Formulierungen entwickelt, welche sich im Vergleich zu konventionellem Doxorubicin zu einem geringeren Anteil in das Herz verteilen. [48]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Mitomycin [51]	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: • fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom“	L01DC03

**Mitomycin** ist ein aus einer Streptomyces-Art isoliertes **zytostatisch wirkendes Antibiotikum**. Sowohl im Serum als auch in Körperzellen wird das inaktive Prodrug zu einem trifunktionellen Alkylans aktiviert. In erster Linie wird die DNA, weniger auch die RNA, alkyliert und so die Nukleinsäuresynthese unterbunden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, welche DNA-Brüche induzieren. [51]

**L01XX Andere antineoplastische Substanzen**

Tabelle 2-11: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XX: Andere antineoplastische Substanzen

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Eribulin [52]	HALAVEN®	„HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“	L01XX41
Olaparib [53]	Lynparza®	„Mammakarzinom Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.“	L01XX46

**Eribulinmesilat** gehört zur **antineoplastischen Wirkstoffklasse** der Halichondrine und hemmt die Mikrotubulus-Dynamik. Das vereinfachte synthetische Analogon des aus dem Meeresschwamm *Halichondria okadae* isolierten Halichondrin B hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Die Blockade des G2/M Zell-Zyklus führt zur Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer und irreversibler Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod. [52]

Ein anderer Vertreter aus der Klasse der **antineoplastischen Wirkstoffe** ist **Olaparib**, der durch die Inhibition der Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARP[-1/2/3]) die genomische Stabilität verringert. PARP-Enzyme sind integraler Bestandteil der zellulären Reparaturmaschinerie von DNA Einzel- und Doppelstrangbrüchen. PARP-1 initiiert unter



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

anderem die Basenexzisionsreparatur und löst sich im Zuge dessen nach Automodifikation von der DNA. Olaparib verhindert dieses Dissoziieren und führt dadurch bei sich replizierenden Zellen an Replikationsgabeln zu DNA-Doppelstrangbrüchen. Zellen mit BRCA1 oder BRCA2 Loss-of-Function Mutationen sind nicht mehr in der Lage, diese DNA-Doppelstrangbrüche durch fehlerfreie homologe Rekombinationsreparatur zu beheben. Stattdessen werden fehleranfällige Reparaturmechanismen aktiviert, die mit zunehmender Anzahl an Replikationsrunden zu einer Erhöhung der genomischen Instabilität und gegebenenfalls dem Absterben der BRCA1/2-defizienten Tumorzelle führen. [53]

**Wirkmechanismus des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab**

Tabelle 2-12: Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XC: monoklonale Antikörper

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	ATC-Code
Bevacizumab [54]	Avastin®	<p>„Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-Status siehe Abschnitt 5.1.</p> <p>Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1.“</p>	L01XC07

Der monoklonale Antikörper **Bevacizumab** ist ein **Angiogenese-Inhibitor**. Er bindet zielgerichtet an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF (Vascular endothelial growth factor) und hemmt so die Vaskularisierung des Tumors. [54]

## Zusammenfassung

Bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC stellen Taxane, sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie, einen der etablierten Standards in der Erstlinienbehandlung dar. Die fortschreitende Erkenntnis über die (molekularbiologische) Heterogenität des Krankheitsbildes „Mammakarzinom“ unterstreicht die Notwendigkeit differenzierter und spezifischer Therapieoptionen, mit welchen den unterschiedlichen Subentitäten begegnet werden kann.

Bis auf den monoklonalen Antikörper Bevacizumab beruht die antitumorale Wirkung der derzeit verfügbaren Arzneimittel auf einem Angriff auf die Teilungs- und konsekutiv die Lebensfähigkeit von Zellen. Der Effekt der zytostatischen Therapie ist jedoch nicht auf Tumorzellen beschränkt, sondern betrifft alle sich teilenden Zellen, also auch gesundes Gewebe. Bevacizumab wirkt über die Hemmung der Neoangiogenese zwar zielgerichteter auf den Tumor und der PARP-Inhibitor Olaparib spezifisch bei Patienten mit BRCA-mutiertem Tumor; spezifisch im hier vorliegenden Anwendungsgebiet wirken sie damit jedoch nicht.

Mit der Kombination aus dem Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab und dem Zytostatikum nab-Paclitaxel steht nun erstmalig eine spezifische Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen, zur Verfügung. Das Therapieprinzip unterscheidet sich dabei grundlegend von denen bisheriger systemischer Therapien.

Atezolizumab schaltet einen Mechanismus ab, mit dem sich die Tumorzelle der körpereigenen Abwehr entzieht, und ermöglicht so dem Immunsystem, Tumorzellen wieder eliminieren zu können. Das wird durch die Therapie mit dem Taxan nab-Paclitaxel unterstützt. Neben dem Angriff auf die Zellteilung führt die Taxantherapie zu einem Anstieg von T-Zellen und einer erhöhten Aktivierung von TIL. Bei nab-Paclitaxel ist außerdem die Prämedikation mit immunsuppressiven Kortikosteroiden hinfällig, die die Wirksamkeit der Immuntherapie kompromittieren könnte. Die Kombination aus Immuntherapie (Atezolizumab) und zytotoxischer Chemotherapie (nab-Paclitaxel) erreicht so eine synergistische, hocheffektive und spezifische Wirkung bei einer definierten Gruppe von Patienten mit fortgeschrittenem TNBC, einer biologisch besonders aggressiven Form von Brustkrebs.

## 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 <sup>a</sup>
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.	nein	26.08.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-13 wurden der aktuellen Fachinformation von Atezolizumab (840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) entnommen. [55]

**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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<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"> <li>• nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder</li> <li>• die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, <b>und deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 5\%</math> aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).</b></li> </ul>	<p>21.09.2017</p> <p>Einschränkung des AWG (fett markiert): <b>02.07.2018</b></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 und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>03.09.2019</p>
<p>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>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AWG: Anwendungsgebiet; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor; ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; UC: Urothelkarzinom</p>	

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

*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 den aktuellen Fachinformationen von Atezolizumab (Tecentriq® 840 mg sowie 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) entnommen [55, 56].

**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 = World Health Organization) 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. *Nature medicine* 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. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 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 immunology, immunotherapy : CII* 2005; 54(4): 307-14.
5. Lyday, B., Chen, T., Kesari, S., Mineev, B. Overcoming tumor immune evasion with an unique arbovirus. *Journal of translational medicine* 2015; 13: 3.
6. Seliger, B. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 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 immunology, immunotherapy : CII* 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. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 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. *Annual review of immunology* 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. *Immunological reviews* 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. *Biomedical journal* 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. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)* 2015; 74(3): 201-8.
15. Butte, M. J., Peña-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. Haemato Pharm AG. Paclitaxel HAEMATO: Fachinformation [online]. Stand: 03.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2013.
21. Celgene Europe BV. Abraxane® 5 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2018.



22. Aventis Pharma S.A. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 02.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2019.
23. Yin, T., Dong, L., Cui, B., Wang, L., Yin, L. et al. A toxic organic solvent-free technology for the preparation of PEGylated paclitaxel nanosuspension based on human serum albumin for effective cancer therapy. *International journal of nanomedicine* 2015; 10: 7397-7412.
24. Gradishar, W. J., Tjulandin, S., Davidson, N., Shaw, H., Desai, N. et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(31): 7794-803.
25. Zitvogel, L., Apetoh, L., Ghiringhelli, F., Kroemer, G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nature reviews. Immunology* 2008; 8(1): 59-73.
26. Vincent, J., Mignot, G., Chalmin, F., Ladoire, S., Bruchard, M. et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Research* 2010; 70(8): 3052-61.
27. Pfirschke, C., Engblom, C., Rickelt, S., Cortez-Retamozo, V., Garris, C. et al. Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Tumors to Checkpoint Blockade Therapy. *Immunity* 2016; 44(2): 343-54.
28. Wallin, J., Pishvaian, M. J., Hernandez, G., Yadav, M., Jhunjhunwala, S. et al. Abstract 2651: Clinical activity and immune correlates from a phase Ib study evaluating atezolizumab (anti-PDL1) in combination with FOLFOX and bevacizumab (anti-VEGF) in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer Research* 2016; 76(14 Supplement): 2651.
29. Carson, W. E., 3rd, Shapiro, C. L., Crespin, T. R., Thornton, L. M., Andersen, B. L. Cellular immunity in breast cancer patients completing taxane treatment. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2004; 10(10): 3401-9.
30. Arbour, K. C., Mezquita, L., Long, N., Rizvi, H., Auclin, E. et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(28): 2872-2878.

31. Giles, A. J., Hutchinson, M. N. D., Sonnemann, H. M., Jung, J., Fecci, P. E. et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2018; 6(1): 51.
32. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. Stand: 18.03.2019. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2019.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf) [Zugriff: 11.06.2019]. 2019.
33. Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., Papadopoulos, E., Aapro, M. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(8): 1634-1657.
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf> [Zugriff: 22.05.2019]. 2018.
35. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.2 - August 2019. AWMF-Register-Nummer: 032-045OL [online]. Stand: 08.2019. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.2/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf) [Zugriff: 18.09.2019]. 2019.
36. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 1.2019 [online]. Stand: 14.03.2019. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) [Zugriff: 12.06.2019]. 2019.
37. Baxter Oncology GmbH. Endoxan: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2015.
38. Baxter Oncology GmbH. Holoxan: Fachinformation [online]. Stand: 09.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2018.
39. TEVA GmbH. Methotrexat-GRY® Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2018.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

40. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2018.
41. TEVA GmbH. Gemcitabin-GRY® 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2018. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2018.
42. Roche Registration GmbH. Xeloda®: Fachinformation [online]. Stand: 03.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2019.
43. TEVA GmbH. Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2016.
44. TEVA GmbH. Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2016.
45. PIERRE FABRE PHARMA GmbH. NAVELBINE® 10 mg/1 ml – 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2013.
46. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2013.
47. Janssen-Cilag International NV. Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2018. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2018.
48. TEVA B.V. Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2015.
49. Bendalis GmbH. BENDAEPi 2 mg/ml: Fachinformatio[n] [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 22.05.2019]. 2014.
50. Baxter Oncology GmbH. Onkotrone: Fachinformation [online]. Stand: 10.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2017.

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

51. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Mitomycin medac: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2016.

52. Eisai GmbH. HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2019.

53. AstraZeneca AB. Lynparza<sup>®</sup> 100 mg/- 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.05.2019]. 2019.

54. Roche Registration GmbH. Avastin<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 05.07.2019]. 2019.

55. Roche Registration GmbH. Tecentriq<sup>®</sup> 840 mg: Fachinformation [online]. Stand: 09.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 09.09.2019]. 2019.

56. Roche Registration GmbH. Tecentriq<sup>®</sup> 1.200 mg: Fachinformation [online]. Stand: 09.2019. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 09.09.2019]. 2019.