

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.05.2021

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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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 CTL beteiligt sind.....	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

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))	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
APC	Antigen-präsentierende Zelle (Antigen-presenting cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
B7.1	Membranprotein auf aktivierten antigen-präsentierenden Zellen, auch CD80 genannt
CD28	Cluster of Differentiation 28
CTL	Zytotoxischer T-Lymphozyt (Cytotoxic T-lymphocyte)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (Epidermal growth factor receptor)
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage (Extensive stage small cell lung cancer)
IC	Immunzelle (Immune cell)
IC2/3	PD-L1-Färbung von ICs auf $\geq 5\%$ der Tumorfläche
IgG1	Immunglobulin G1
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major histocompatibility complex)
nab-Paclitaxel	Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel (Nanoparticle albumin-bound paclitaxel)
(N)SCLC	(Nicht-)kleinzelliges Lungenkarzinom ([Non-]small cell lung cancer)
PD-1	Programmed death 1
PD-L1 (-L2)	Programmed death ligand 1 (ligand 2)
PZN	Pharmazentralnummer
TC	Tumorzellen (Tumor cells)
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-cell receptor)
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer)
UC	Urothelkarzinom (Urothelial carcinoma)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Atezolizumab
Handelsname:	Tecentriq®
ATC-Code:	L01XC32

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11306050	EU/1/17/1220/001	1.200 mg/20 ml	1 Durchstechflasche 20 ml
14239957	EU/1/17/1220/002	840 mg/14 ml	1 Durchstechflasche 14 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Wirkmechanismus von Atezolizumab

Atezolizumab (Tecentriq®) ist der weltweit erste für die klinische Tumorthherapie verfügbare monoklonale Antikörper gegen den Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). Atezolizumab zählt zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren, die bei der Behandlung verschiedener Tumorentitäten zunehmend an Bedeutung gewinnen. Im Gegensatz zur herkömmlichen Chemotherapie oder auch der gezielten Therapie ist der gegen PD-L1 gerichtete Wirkstoff bei der Checkpoint-Inhibition nicht selbst der Effektor, sondern unterstützt die körpereigene Abwehr gegen die als „fremd“ erkannten Tumorzellen. Dieser Abwehrmechanismus basiert auf der Aktivität zytotoxischer T-Lymphozyten (CTLs, Cytotoxic T-lymphocytes). Der humanisierte Immunglobulin-G1 (IgG1)-Antikörper Atezolizumab blockiert zwei inhibitorische Checkpoints, die an der Unterdrückung 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 bei dem Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Tumor. Diese Interaktion von körpereigenem Immunsystem und Tumor wird als Krebsimmunzyklus in Abbildung 1 anschaulich dargestellt.

Krebsimmunzyklus

Unter dem Begriff Krebsimmunzyklus werden verschiedene Prozesse verstanden, die notwendig sind, damit das Immunsystem Krebszellen erkennt, angreift und vernichtet. In diesem Prozess sind insbesondere folgende Schritte relevant (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).

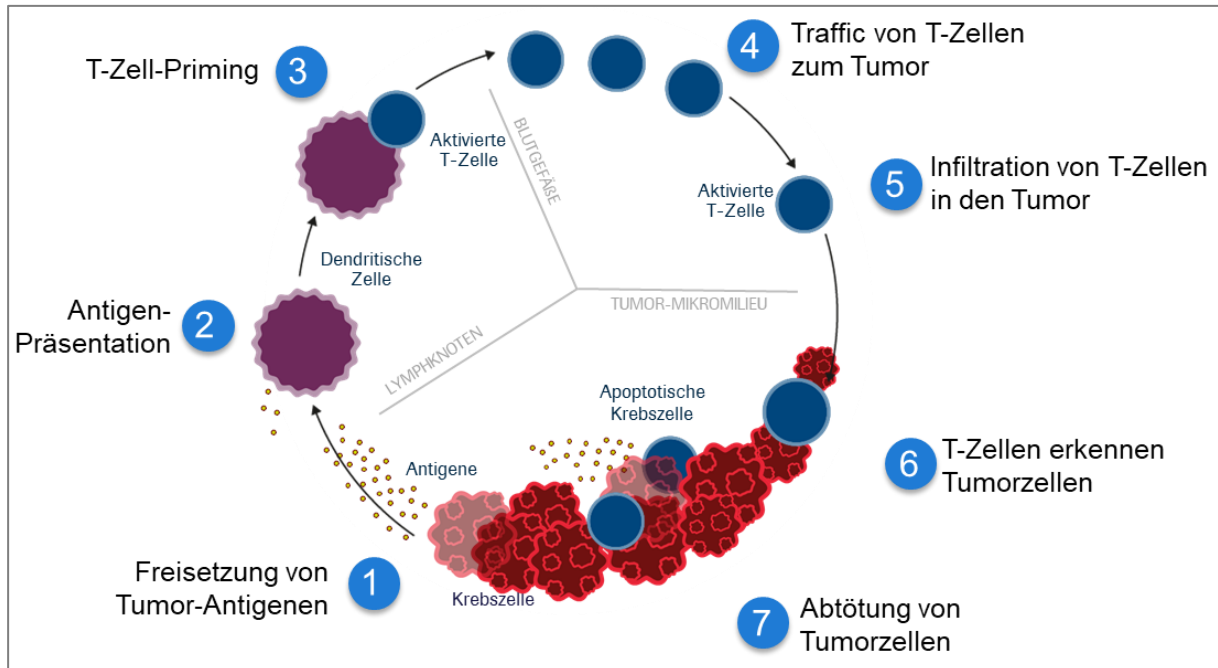


Abbildung 1: Der Krebsimmunzyklus (eigene Abbildung, modifiziert nach (2))

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

PD-L1-vermittelte Inaktivierung von CTL

- Tumore verfügen über unterschiedliche Mechanismen, mit denen durch Veränderungen der Tumorzellen selbst oder der Tumorumgebung die körpereigenen Abwehrreaktionen des Krebsimmunzyklus unterdrückt werden (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

- Ein wichtiger Mechanismus, mit dem sich Tumorzellen vor der Zerstörung durch den Krebsimmunzyklus schützen, ist die Bindung von PD-L1 an PD-1 und die dadurch vermittelte Inaktivierung von CTL: Zahlreiche Tumore exprimieren auf ihrer Zelloberfläche den Liganden PD-L1 (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), 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 [CTLA-4, Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4,]) Signal während des Primings auslösen (siehe Abbildung 2).

Zusätzlich zu der oben beschriebenen, durch PD-L1-Expression auf Tumorzellen vermittelten CTL-Inaktivierung bewirkt die Interaktion zwischen B7.1 und PD-L1 auf Ebene der APC und T-Zellen spezifisch die Hemmung der T-Zell-Aktivierung und der Zytokin-Ausschüttung. Bei starker Bindung von APC an T-Zellen über den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC, Major histocompatibility complex) und den T-Zell-Rezeptor (TCR, T-cell receptor),

verdrängen CTLA-4 und PD-L1 die CD28-Bindungsstellen und verhindern so das Priming und ein Überschießen der Immunreaktion (15).

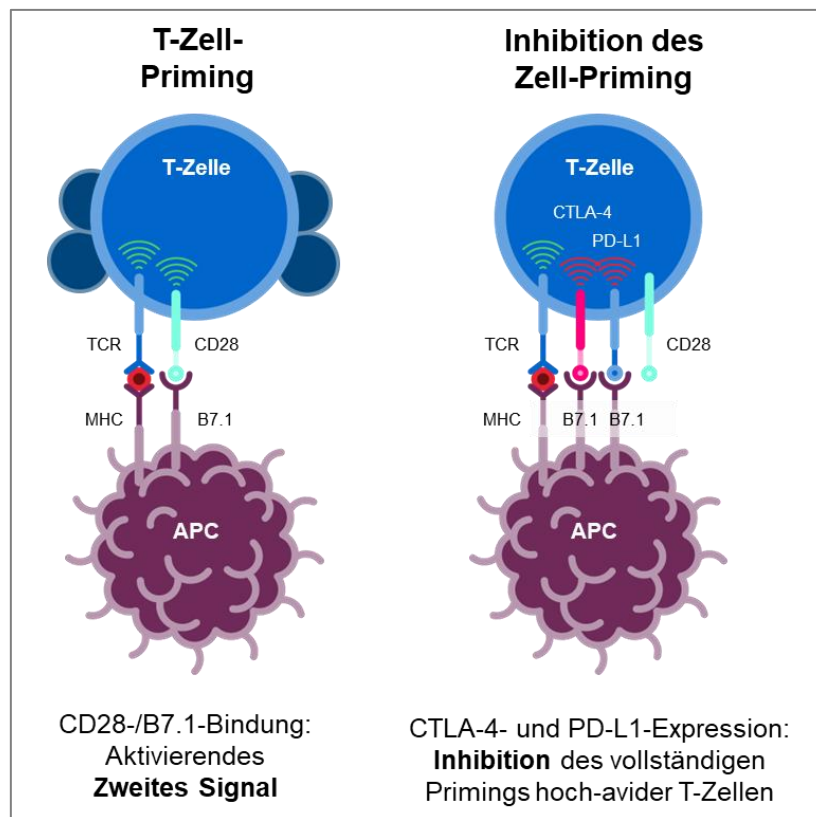


Abbildung 2: Funktion von B7.1 beim Priming von T-Zellen im Lymphknoten (eigene Abbildung nach (15))

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).

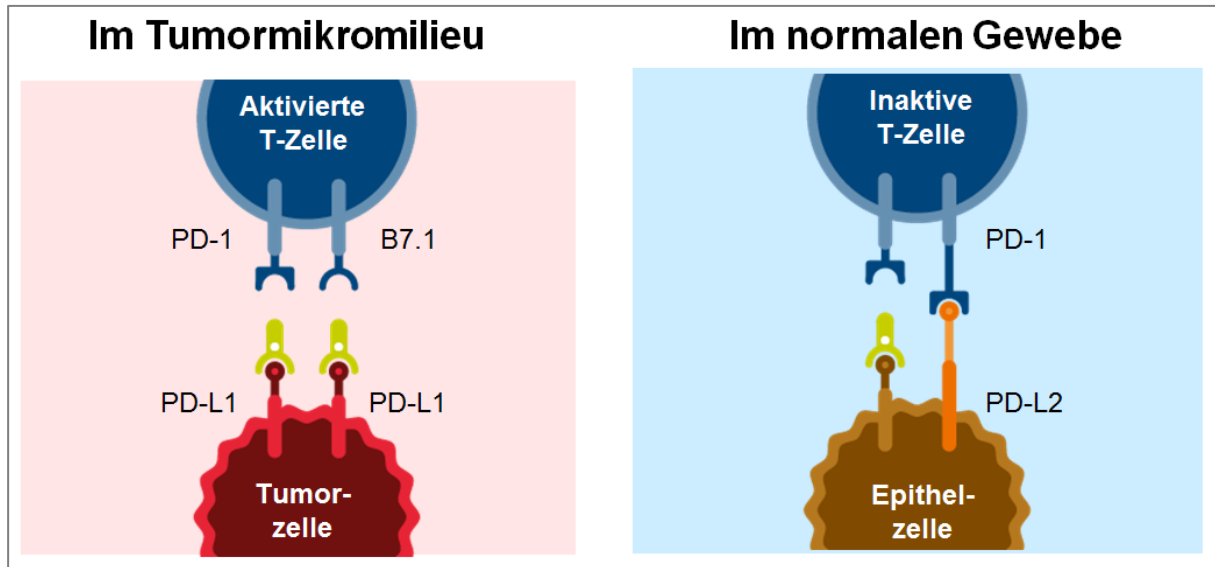


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Atezolizumab: Blockierte Bindung zwischen PD-L1 und PD-1 sowie zwischen PD-L1 und B7.1 bei unbeeinflusster Bindung von PD-L2 an PD-1 (eigene Abbildung nach (3))

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

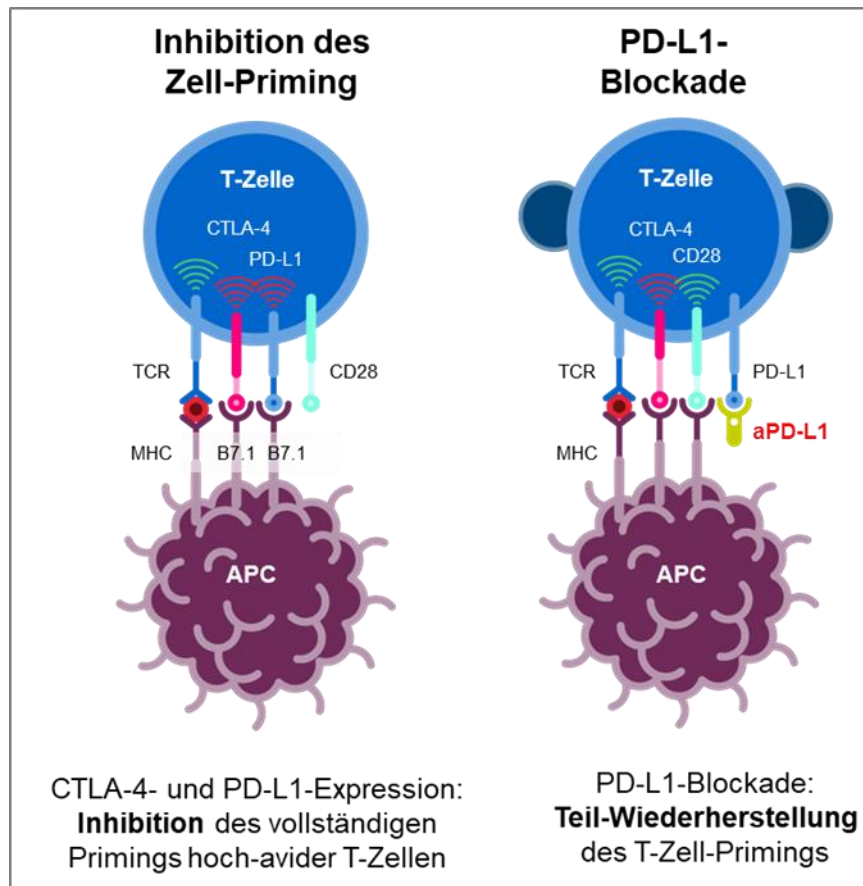


Abbildung 4: Wiederherstellung des T-Zell-Primings durch Blockade der Verbindung von PD-L1 und B7.1 (eigene Abbildung nach (15))

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

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (<i>tumour cells</i> , TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (<i>immune cells</i> , IC) aufweisen und die keine EGFR(<i>epidermal growth factor receptor</i> , epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK(<i>Anaplastische-Lymphomkinase</i>)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).	Nein	30.04.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben der deutschen Fachinformation Tecentriq[®] mit Stand 04.2021 (20).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
<p>Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder • die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). 	<p>21.09.2017</p> <p>Einschränkung des AWG (fett markiert): 02.07.2018</p>
<p>Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq® zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>21.09.2017</p>
<p>Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq® in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>05.03.2019</p>
<p>Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p>	<p>26.08.2019</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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).	03.09.2019
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).	03.09.2019
Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC - hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	27.10.2020

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 der deutschen Fachinformationen Tecentriq[®] mit Stand 04.2021 (20, 21).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

Für die Angaben zum Wirkmechanismus von Atezolizumab sowie den Wirkmechanismen anderer Arzneimittel wurde auf die jeweiligen Fachinformationen sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

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

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*; 5(12):1365–9, 1999. doi: 10.1038/70932.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology:: The cancer-immunity cycle. *Immunity*; 39(1):1–10, 2013. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
3. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1: Next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*; 18(24):6580–7, 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362.
4. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion:: Implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*; 54(4):307–14, 2005. doi: 10.1007/s00262-004-0593-x.
5. Lyday B, Chen T, Kesari S, Minev B. Overcoming tumor immune evasion with an unique arbovirus. *J Transl Med*; 13:3, 2015. doi: 10.1186/s12967-014-0349-0.
6. Seliger B. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs*; 19(6):347–54, 2005. doi: 10.2165/00063030-200519060-00002.
7. Spranger S, Gajewski TF. Tumor-intrinsic oncogene pathways mediating immune avoidance. *Oncoimmunology*; 5(3):e1086862, 2016. doi: 10.1080/2162402X.2015.1086862.
8. Tomasi TB, Magner WJ, Khan ANH. Epigenetic regulation of immune escape genes in cancer. *Cancer Immunol Immunother*; 55(10):1159–84, 2006. doi: 10.1007/s00262-006-0164-4.
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*; 19(5):1021–34, 2013. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2063.
10. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*; 26:677–704, 2008. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
11. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*; 2(3):261–8, 2001. doi: 10.1038/85330.
12. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*; 236:219–42, 2010. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Tripathi S, Guleria I. Role of PD1/PDL1 pathway, and TH17 and treg cells in maternal tolerance to the fetus. *Biomed J*; 38(1):25–31, 2015. doi: 10.4103/2319-4170.143511.
14. Zhang Y-H, Tian M, Tang M-X, Liu Z-Z, Liao A-H. Recent Insight into the Role of the PD-1/PD-L1 Pathway in Feto-Maternal Tolerance and Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*; 74(3):201–8, 2015. doi: 10.1111/aji.12365.
15. Butte MJ, Peña-Cruz V, Kim M-J, Freeman GJ, Sharpe AH. Interaction of human PD-L1 and B7-1. *Mol Immunol*; 45(13):3567–72, 2008. doi: 10.1016/j.molimm.2008.05.014.
16. Akbari O, Stock P, Singh AK, Lombardi V, Lee W-L, Freeman GJ et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. *Mucosal Immunol*; 3(1):81–91, 2010. doi: 10.1038/mi.2009.112.
17. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity*; 27(1):111–22, 2007. doi: 10.1016/j.immuni.2007.05.016.
18. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity*; 44(5):955–72, 2016. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.002.
19. Liang SC, Greenwald RJ, Latchman YE, Rosas L, Satoskar A, Freeman GJ et al. PD-L1 and PD-L2 have distinct roles in regulating host immunity to cutaneous leishmaniasis. *Eur J Immunol*; 36(1):58–64, 2006. doi: 10.1002/eji.200535458.
20. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg: Stand: April 2021.
21. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg: Stand: April 2021.