Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
2 Modul 2 – allgemeine Informationen **8**
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 9
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 9
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 10
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 20
2.4 Referenzliste für Modul 2 20

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 9
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 9
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Immuneditierung: Von der Tumorelimination zur Immunevasion 10
Abbildung 2-2: Der Tumor-Immunzyklus 11
Abbildung 2-3: PD-1/PD-L1-Signalweg in der Priming- und der Effektor-Phase der T-Zell-Aktivierung 14
Abbildung 2-4: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung 15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric junction)
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
B7	Membranprotein der Immunglobulin-Superfamilie
BTC	Biliäre Tumore (Biliary Tract Cancer)
CD	Cluster of Differentiation
CD4+ CD4*	CD4-positiv
CD8+ CD8*	CD8-positiv
CIS	Carcinoma in situ
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (deficient Mismatch Repair)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Infor-mationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FasL	First apoptosis signal-Ligand
FLOT	5-Fluorouracil+Leucovorin+Oxaliplatin+Docetaxel
GC	Magenkrebs (Gastric Cancer)
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)

Abkürzung	**Bedeutung**
GEJC	Krebs des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction Cancer)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
IgG1κ	Immunglobulin-G1-kappa-Klasse
LS-SCLC	Kleinzelligen Lungenkarzinoms im nicht fortgeschrittenen Stadium (Limited-Stage Small Cell Lung Cancer)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
MIBC	Muskelinvasives Blasenkarzinom (Muscle-Invasive Bladder Cancer)
NK	Natürliche Killerzelle
NKT	Natürliche Killer-T-Zelle
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Death 1
PD-L	Programmed Death-Ligand
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz (proficient Mismatch Repair)
PZN	Pharmazentralnummer
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor
T_{reg}-Zelle	Regulatorische T-Zelle (regulatory T Cell)
TZR	T-Zell-Rezeptor
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheits-technologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

Das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) umfasst Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Die Abkürzung GEJ bezeichnet den gastroösophagealen Übergang und wird nachfolgend verwendet, sofern die Lokalisation gemeint ist oder Karzinome aller histologischen Subtypen zusammengefasst werden. Für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs im Sinne der durch das AWG definierten Entität, wird die Abkürzung AEG verwendet.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans* und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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:	**Durvalumab**
Handelsname:	**IMFINZI®**
ATC-Code:	**L01FF03**
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13929401	EU/1/18/1322/001	Durvalumab 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche (enthält 10 ml Konzentrat entsprechend 500 mg Durvalumab)
13929223	EU/1/18/1322/002	Durvalumab 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche (enthält 2,4 ml Konzentrat entsprechend 120 mg Durvalumab)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Entstehung und Entwicklung von Tumoren im menschlichen Körper ist ein mehrstufiger Prozess, bestehend aus der Anhäufung einer variablen Anzahl genetischer Veränderungen und dem Verlust normaler zellulärer Regulierungsprozesse. Diese Veränderungen unterscheiden Tumorzellen von normalen Zellen und ermöglichen es dem Immunsystem unter normalen Umständen, die mutierten Zellen zu erkennen und zu bekämpfen (1, 2). Die spezifische Eliminierung von Tumorzellen durch das Immunsystem (Immune Surveillance) und die Tumorentwicklung sind ein dynamischer, sich gegenseitig beeinflussender Prozess. Das Zusammenspiel zwischen Immunüberwachung und dem entsprechenden Selektionsdruck auf den Tumor resultiert in der Entstehung von weiterentwickelten Tumorzellen, die den Angriffen des Immunsystems mittels verschiedener Mechanismen effektiv entkommen können. Dieser dynamische Prozess wird als Immuneditierung bezeichnet (3). Hierbei werden drei Phasen unterschieden: A) Elimination, B) Equilibrium und C) Evasion (Abbildung 2-1).

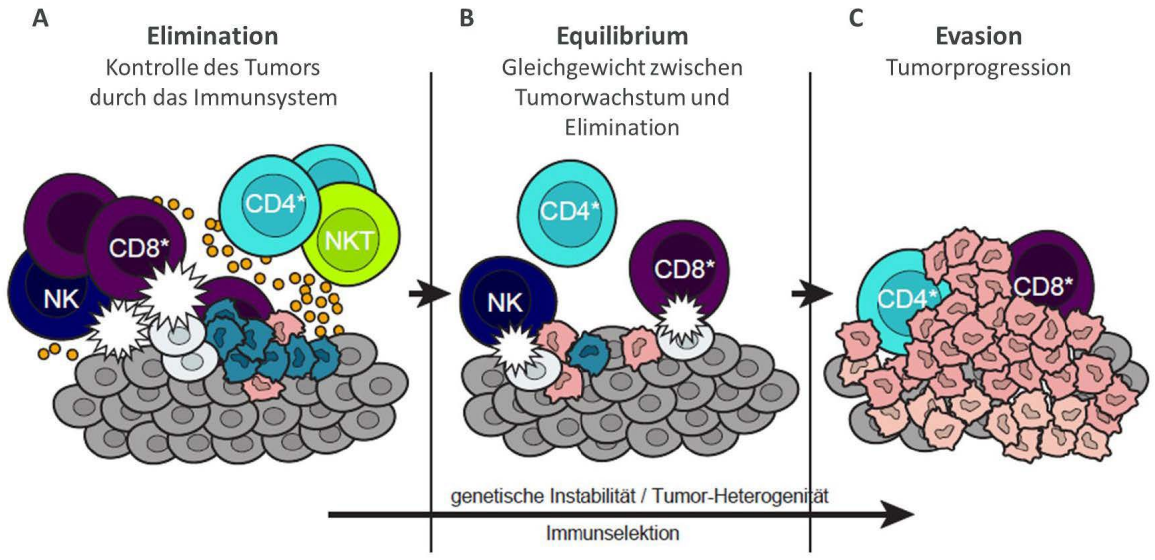


Abbildung 2-1: Immuneditierung: Von der Tumorelimination zur Immunevasion

Blau: sich entwickelnde Tumorzellen; Rot: Tumorzellvarianten; Hellrot: zusätzliche Tumorvarianten; Grau: Stroma und nicht transformierte Zellen; Orange: lösliche Substanzen wie Granzym-B, Perforin oder TNF.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (3)

Die Eliminations-Phase (Abbildung 2-1/Phase A) beschreibt die frühe Phase in der Tumorentstehung, in der durch Erkennung und Eliminierung der Tumorzellen durch das Immunsystem eine erfolgreiche Bekämpfung stattfindet (3, 4). Die Eliminierung der Tumorzellen erfolgt hauptsächlich durch Cluster of Differentiation (CD)8+ zytotoxische T-Zellen. Diese sezernieren einerseits lösliche Substanzen wie Perforin, Granzym B und Tumornekrosefaktor (TNF) und andererseits membrangebundene Liganden wie den FasL (First apoptosis signal-Ligand), die über verschiedene Mechanismen den programmierten Zelltod (Apoptose) der Tumorzellen auslösen. Weitere Immunzellen (wie z. B. CD4+ T-Zellen, Dendritische Zellen oder Makrophagen) spielen bei der Aktivierung der CD8+ T-Zellen und der weiteren Stimulierung der Immunreaktion eine Rolle, indem sie beispielsweise Zytokine ausschütten.

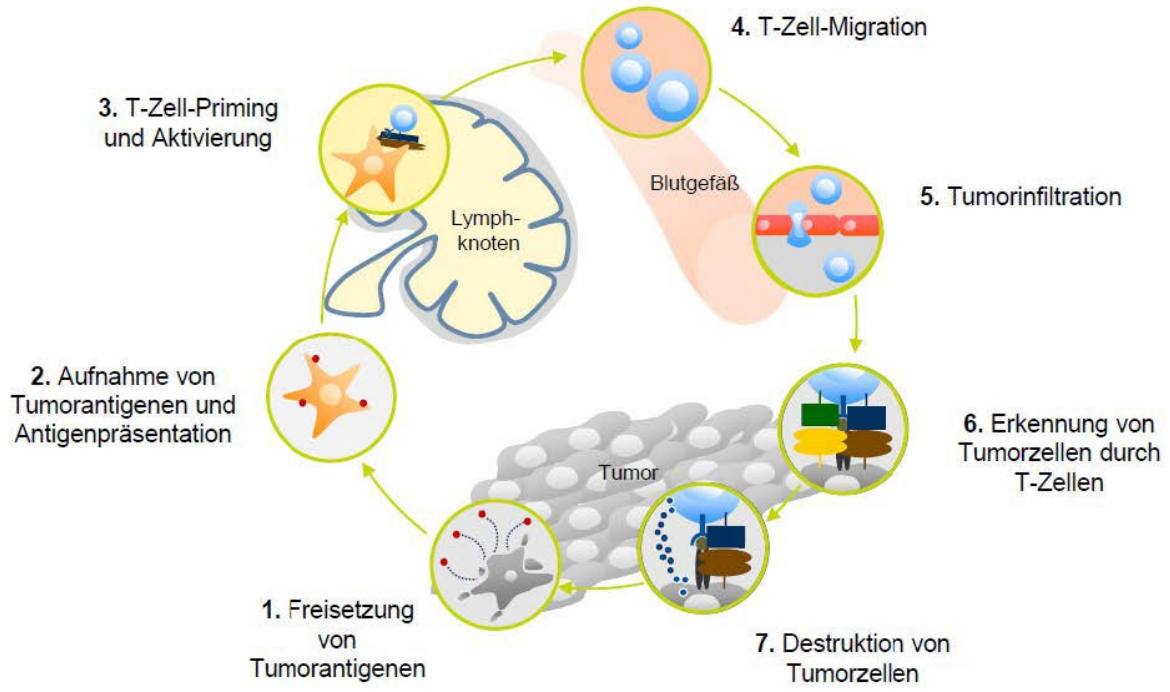


Abbildung 2-2: Der Tumor-Immunzyklus

Quelle: modifiziert nach (1)

Im optimalen Fall einer normal ablaufenden Immunantwort wird nun der Tumor-Immunzyklus (Abbildung 2-2) eingeleitet, indem von der Tumorzelle im peripheren Gewebe freigesetzte mutierte Tumorantigene von einer antigenpräsentierenden Zelle (Antigen-Presenting Cell, APC), meist unreifen Dendritischen Zellen und Makrophagen, aufgenommen und prozessiert werden. Aufgrund der Stimulation durch vorhandene Gefahrensignale reift die APC und wandert zu den sekundären lymphatischen Organen (zumeist regionale Lymphknoten oder Milz), wo sie naiven T-Zellen die prozessierten Peptidfragmente der Tumorantigene auf Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major Histocompatibility Complex, MHC) präsentiert. Wird der MHC-Antigen-Komplex von einer T-Zelle mittels ihres antigenspezifischen T-Zell-Rezeptors erkannt, kann die T-Zelle aktiviert werden (1). Für die Aktivierung und Differenzierung der T-Zelle ist jedoch zusätzlich mindestens ein zweites ko-stimulatorisches Signal notwendig, welches hauptsächlich durch die Bindung der Liganden CD80 oder CD86 auf der Oberfläche aktivierter APC an den entsprechenden ko-stimulatorischen Rezeptor CD28 auf der T-Zelle vermittelt wird (5). Die Antigenpräsentation der APC in Kombination mit diesen ko-stimulatorischen Signalen führt zum sogenannten Priming (Aktivierung, Reifung und klonale Expansion). Die tumorspezifischen naiven T-Zellen reifen im Lymphknoten über mehrere Tage zu so genannten Effektor-T-Zellen heran (1, 6). Die reifen Effektor-T-Zellen wandern nun über die Blutbahn in das Tumorgewebe ein und sind in der Lage, Tumorzellen anhand dieser spezifischen Tumorantigene zu erkennen und die Eliminierung dieser Zellen einzuleiten. Durch das Abtöten der Tumorzellen werden wiederum weitere Tumorantigene freigesetzt und die nachfolgende Immunantwort gesteigert (1). Dieser Prozess ist vollständig abgeschlossen, wenn alle Tumorzellen eliminiert wurden. Allerdings sind Tumorzellen auch in der Lage, mithilfe unterschiedlicher Mechanismen der Erkennung und Abtötung durch das Immunsystem zu entgehen, sodass dieser Prozess unter Umständen unvollständig bleibt und Tumorzellen überleben und sich weiter vervielfältigen können (2, 3, 7).

Kommt es zu einer unvollständigen Elimination der Tumorzellen, kann ein temporärer Zustand eintreten, in dem die Elimination der Tumorzellen und die Entstehung neuer Tumorzellen im dynamischen Gleichgewicht sind, die sogenannte Equilibrium-Phase (Abbildung 2-1/Phase B). In dieser Phase tritt der Tumor entweder in einen Ruhezustand ein oder entwickelt sich weiter (8). Dies ist unter anderem abhängig von der genetischen Instabilität der Tumorzellen (3, 4). Im Fall der Weiterentwicklung des Tumors entstehen durch weitere Mutationen neben den ursprünglichen Tumorzellen neue Tumorzellvarianten und die Tumor-Heterogenität steigt. Aufgrund des Selektionsdrucks durch das Immunsystem können vornehmlich jene Tumorzellen nicht beseitigt werden, die eine Form der Resistenz gegen die Angriffe des Immunsystems entwickelt haben (3, 4). Dadurch kann es passieren, dass es dem Immunsystem in dieser Phase nicht gelingt, die Tumorzellen vollständig zu eliminieren. Dies ermöglicht eine zusätzliche Weiterentwicklung des Tumors und letztendlich die Entwicklung von Tumorzellvarianten mit einer erhöhten oder totalen Immunresistenz. Dies kann beispielhaft durch die Reduzierung der Antigenpräsentation erfolgen oder durch die direkte Hemmung der Immunantwort der Effektor-T-Zellen mittels vom Tumor sezernierter Substanzen oder durch Ausnutzung inhibitorischer Signalwege (3, 4). Die dritte Phase, die Immunevasion, beginnt (Abbildung 2-1/Phase C).

In der Immunevasions-Phase kommt es zur Tumorprogression und der Tumor wird zumeist klinisch auffällig (3, 4). Um der Immunantwort zu entgehen, bedient sich der Tumor unterschiedlicher Mechanismen. Den Immuncheckpoints, welche physiologisch eine überschießende Immunreaktion verhindern und kritische Organe schützen sollen, kommt hierbei eine besondere Rolle zu. Die bisher am umfangreichsten untersuchten Immuncheckpoints sind die Proteine Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4 (CTLA-4) und Programmed Death 1 (PD-1). Die Interaktion dieser Moleküle mit ihren Liganden CD80 oder CD86 im Falle von CTLA-4, und Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) oder -Ligand 2 (PD-L2) im Falle von PD-1, führen dazu, dass die T-Zell-Antwort in beiden Fällen herunterreguliert wird (9). Ein möglicher und geeigneter Therapieansatz zur Behandlung fortgeschrittener Krebserkrankungen kann somit die Blockade der inhibitorischen Immuncheckpoints sein, die einen wichtigen Mechanismus der Immunevasion des Tumors darstellen (10, 11).

Die Rolle immunologischer Checkpoint-Inhibition

Zytotoxische T-Zellen haben die Aufgabe, körperfremde Proteine zu erkennen und darüber Virus-infizierte oder veränderte Zellen (Tumorzellen) zu eliminieren, ohne die Integrität des Körpers zu schädigen. Gesunde Körperzellen müssen vor Angriffen des Immunsystems geschützt und eine überschießende Immunantwort mit weitreichender Immunpathologie muss verhindert werden. Um eine Autoreaktivität des Immunsystems gegen gesunde körpereigene Zellen zu verhindern, wird die T-Zell-Aktivierung durch das Zusammenspiel zahlreicher Immuncheckpoints reguliert (5, 12). Ko-stimulierende Checkpoint-Signalwege unterstützen sowohl die Aktivierung naiver T-Zellen als auch die Immunantwort der Effektor-T-Zellen, der T-Gedächtniszellen und der regulatorischen T-Zellen (regulatory T Cell, T_{reg}-Zelle). Inhibitorische Immuncheckpoint-Signalwege hingegen verhindern das Priming oder begrenzen das Ausmaß der T-Zell-Aktivierung sowie die Dauer einer Immunantwort und reduzieren durch verschiedene Effekte Entzündungsreaktionen, Zytotoxizität und Homöostase (12). Eine zentrale Funktion in der T-Zell-Regulierung übernimmt unter anderem der inhibitorische Immuncheckpoint-Signalweg über PD-1 in Verbindung mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 (5).

Der Oberflächenrezeptor PD-1 wird nach der Aktivierung auf T-Zellen hochreguliert und löst nach Bindung an die beiden inhibitorischen Liganden PD-L1 und PD-L2 eine Signaltransduktion in der T-Zelle aus (7, 11, 13). Dadurch wird unter anderem die T-Zell-Aktivität in unterschiedlichen Phasen der Immunantwort negativ reguliert: Zum einen kann durch die Interaktion von PD-1 auf der T-Zelle mit PD-L1/PD-L2 auf der APC das Priming der T-Zelle im Lymphknoten negativ beeinflusst werden und zum anderen kann der Tumor durch Expression von PD-L1 in der Peripherie negativen Einfluss auf die Effektorfunktion der T-Zelle nehmen (Abbildung 2-3) (6, 13). Eine Expression von PD-1 kann weiterhin auf Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und B-Zellen erfolgen, wo der Rezeptor vergleichbare inhibitorische Effekte auslöst.

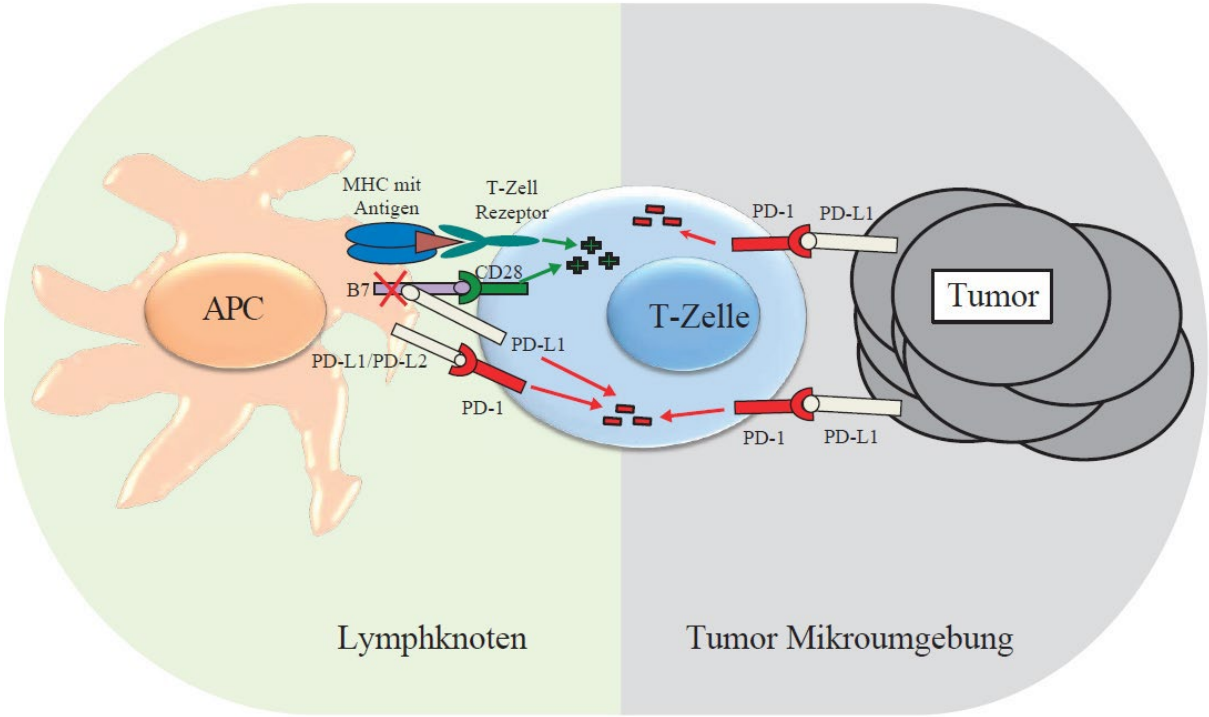


Abbildung 2-3: PD-1/PD-L1-Signalweg in der Priming- und der Effektor-Phase der T-Zell-Aktivierung

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (13)

Die beiden bekannten Liganden von PD-1, PD-L1 und PD-L2, scheinen unterschiedliche Rollen in der Immunregulation zu spielen. PD-L1 wird weitgehend ubiquitär von verschiedensten Körperzellen exprimiert bzw. kann auf diesen induziert werden, wodurch die T-Zell-Aktivität im peripheren Gewebe überwiegend auf Effektor-T-Zellebene inhibiert wird. PD-L2 hingegen wird sehr restringiert und überwiegend auf Immunzellen exprimiert, was dessen Funktion bei der T-Zell-Regulierung in der Priming-Phase oder auch eine Rolle bei der Differenzierung in die T-Zell-Subtypen (Polarisierung) vermuten lässt (14). Ähnlich wie PD-L1 hemmt auch PD-L2 durch Interaktion mit PD-1 die T-Zell-Proliferation, die Zytokinproduktion sowie die T-Zell-vermittelte Zytotoxizität (15). PD-L2 scheint zudem die T-Zell-Aktivierung in lymphatischen Organen größtenteils zu unterdrücken. Die weite Verbreitung von PD-L1 hingegen weist auf dessen generelle Schutzfunktion des peripheren Gewebes und wichtige Rolle bei der Immuntoleranz hin (7). PD-L1 ist der primäre Ligand von PD-1, kann jedoch auch mit CD80 eine Bindung eingehen (7, 16, 17). CD80 ist ein Oberflächenmolekül, das zwar üblicherweise auf APC exprimiert wird, aber auch auf anderen Zellen, wie z. B. T-Zellen, gefunden werden kann und dort möglicherweise wie ein Rezeptor agiert (5, 11). Die Bindung von PD-L1 sowohl an PD-1 als auch an CD80 sendet jeweils ein inhibierendes Signal an die T-Zelle, was letztlich wiederum zur Hemmung der T-Zelle führt (5, 11). Durch den PD-1/PD-L1-Signalweg werden die T-Zellen in ihrer Migration, Proliferation und Sekretion inflammatorischer Mediatoren (wie z. B. Interferon-γ, TNFα) gehemmt und ihre Fähigkeit, Tumorzellen zu eliminieren, wird eingeschränkt (2, 5).

Tumoren können die körpereigenen Immuncheckpoint-Signalwege, wie den PD-1/PD-L1-Signalweg, ausnutzen, um einer Immunantwort zu entkommen (Immunevasion). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass PD-L1 bei vielen Tumorarten verstärkt exprimiert wird (18-21). Darüber hinaus kann die Anwendung einer platinbasierten Chemotherapie zu einer erhöhten PD-L1-Expression führen (22-24). Über den PD-1/PD-L1-Signalweg bieten diese Immunevasions-Strategien mögliche Angriffspunkte für immunonkologische Therapien.

Durvalumab

Durvalumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-G1-kappa-Klasse (IgG1κ), der spezifisch an den Liganden PD-L1 bindet und diesen blockiert. Diese antagonistische Bindung inhibiert zum einen die Interaktion zwischen dem auf der APC exprimierten PD-L1 mit dem auf der T-Zell-Oberfläche exprimierten Immuncheckpoint PD-1 während der Priming-Phase der T-Zellen im Lymphknoten, wodurch eine verstärkte Aktivierung der T-Zelle möglich wird (Abbildung 2-4). Zum anderen verhindert die Inhibierung von PD-L1 eine mögliche Interaktion von tumoreigenem PD-L1 mit den Rezeptoren PD-1 und CD80 auf tumorspezifischen T-Zellen im Tumorgewebe, wodurch den T-Zellen eine Tumorzell-Erkennung und -Elimination weiterhin möglich bleibt (25). Die Interaktion von PD-1 mit PD-L2 wird durch die PD-L1-Blockade jedoch nicht beeinflusst. Da der PD-1/PD-L2-Signalweg somit weiterhin eine Rolle bei der peripheren Toleranz einnimmt, wird vermutet, dass durch das Aufrechthalten dieses Signalweges die Toxizität der PD-1/PD-L1-Blockade abgeschwächt wird (26).

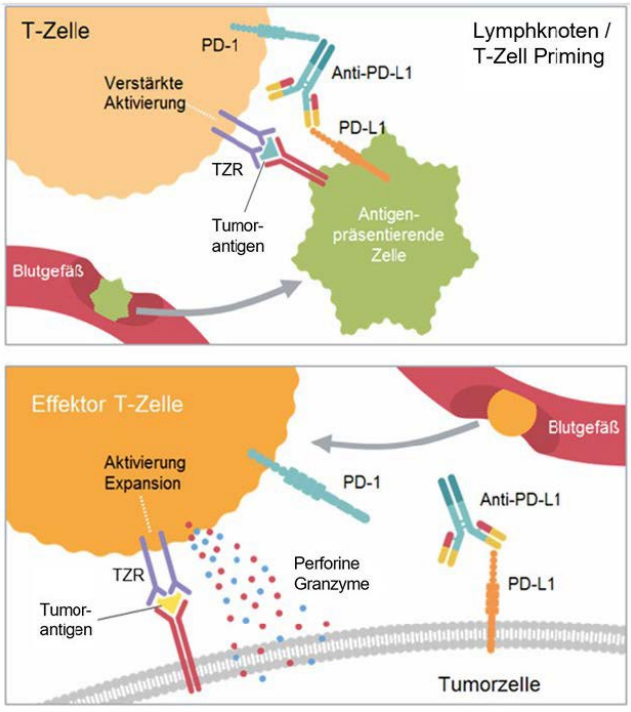


Abbildung 2-4: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Eigene Darstellung

Der PD-1/PD-L1-Signalweg kann, wie erläutert, sowohl während der Priming-Phase der T-Zellen im Lymphknoten, als auch während der Effektor-Phase im Tumormikromilieu Einfluss auf die T-Zell-Aktivität nehmen (13); er spielt jedoch vorwiegend in der Effektor-Phase der T-Zell-Immunantwort eine Rolle (27). Durch die Expression von PD-L1 können Tumoren einer Immunantwort entgehen, denn über die Bindung von PD-L1 an PD-1 und CD80 können zwei inhibierende Signale an die Effektor-T-Zelle gesendet werden (5, 28). Durvalumab greift in diesen Immunevasions-Mechanismus des Tumors mit der zuvor beschriebenen dualen Signalblockade ein und ermöglicht somit eine Steigerung der Anti-Tumor-Aktivität der T-Zellen (17). Die PD-L1-Inhibierung durch Durvalumab führt folglich zu einer Verringerung des immunsuppressiven Effekts und einer Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor (17, 29).

Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie

Die Verringerung des immunsuppressiven Effekts und die damit einhergehende Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor kann durch die Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit anderen Therapien, wie z. B. einer Chemotherapie bestehend aus 5-Fluorouracil+Leucovorin+Oxaliplatin+Docetaxel (FLOT), durch Nutzung synergistischer Effekte weiter gesteigert werden (30-32). Eine Kombination aus systemischer perioperativer Therapie und Tumorresektion ist bei lokal fortgeschrittenen, resezierbaren Adenokarzinomen des Magens oder AEG essenziell, um die Chance auf eine vollständige Heilung zu erhöhen (33, 34). Vor dem Wandel hin zum neuen perioperativen Therapiestandard Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie stellte eine perioperative FLOT-Chemotherapie den Therapiestandard für die Patient:innen im AWG dar (34-38). Die Wirksamkeit der FLOT-Chemotherapie ergibt sich aus dem Zusammenspiel der verwendeten Komponenten. 5-Fluorouracil (5-FU), Oxaliplatin und Docetaxel stören über unterschiedliche Mechanismen die Zellteilung, sodass sie eine synergistische zytostatische und zytotoxische Wirkung haben (39-43). Leucovorin stabilisiert zudem die Hemmung der Thymidilat-Synthase durch 5-FU und verstärkt damit die zytostatische sowie zytotoxische Wirkung von 5-FU (40, 44). Durch die Chemotherapie zerstörte Tumorzellen setzen Tumorantigene frei, die tumorspezifische T-Zellen aktivieren (1, 45). Gleichzeitig hemmt die Chemotherapie in der Tumor-mikroumgebung suppressive Immunzellen wie T_{reg}-Zellen und myeloide Suppressorzellen (43, 46). Chemotherapien wirken folglich multimodal und können auch durch eine Immunmodulation die tumorspezifische Immunantwort verstärken (46). Ausgelöst durch eine Chemotherapie wurde auch eine gesteigerte PD-L1-Expression der Tumorzellen beobachtet, die wiederum durch die Bindung an PD-1 auf den Effektor-T-Zellen ein inhibitorisches Signal auslöst (5, 25). Durvalumab blockiert als PD-L1-Inhibitor genau diese Bindung und kann somit die Aktivität der Effektor-T-Zellen erhalten, wodurch die Immunreaktion gegen den Tumor gesteigert wird (25). In anderen onkologischen Indikationen wurde bereits eine höhere Wirksamkeit für Durvalumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie nachgewiesen (31, 32).

In der Studie MATTERHORN zeigte sich auch für Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG für die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie eine gesteigerte und überlegene Wirksamkeit gegenüber dem alleinigen Einsatz einer perioperativen FLOT-Therapie (30).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen 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 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**orphan (ja / nein)**	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs (*gastric cancer/ gastroesophageal junction cancer*, GC/GEJC) IMFINZI® in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten IMFINZI®-Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.	Nein	12.03.2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A" bis „Z". Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Durvalumab (IMFINZI®) entnommen (47).

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 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) IMFINZI® ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥1% der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1 [a]).	21.09.2018
Kleinzelliges Lungenkarzinom (*small cell lung cancer*, SCLC) IMFINZI® in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungen-karzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).	27.08.2020
Biliäre Tumore (*biliary tract cancer*, BTC) IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).	16.12.2022
Hepatozelluläres Karzinom (*hepatocellular carcinoma*, HCC) IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	30.01.2023
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.	30.01.2023
Hepatozelluläres Karzinom (*hepatocellular carcinoma*, HCC) IMFINZI® als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	15.11.2023

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Endometriumkarzinom IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erst-linienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit: • IMFINZI® als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) • IMFINZI® in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).	26.07.2024
Kleinzelliges Lungenkarzinom (*small cell lung cancer*, SCLC) IMFINZI® ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen im nicht fortgeschrittenen Stadium (limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.	12.03.2025
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) IMFINZI® in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von IMFINZI® als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5. 1 [a]).	31.03.2025
Muskelinvasives Blasenkarzinom (*muscle-invasive bladder cancer*, MIBC) IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von IMFINZI® als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC).	02.07.2025
a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Durvalumab (IMFINZI®) entnommen werden (47). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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 wurden der Fachinformation von Durvalumab (IMFINZI®) entnommen (47).

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die administrativen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten stammen aus Zulassungsunterlagen der AstraZeneca GmbH.

Die Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels und zur Erkrankung stammen aus der Fachinformation sowie weiterführender Primär- und Sekundärliteratur. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013;39(1):1-10.
2. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature. 2014;515(7528):563-7.
3. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity. 2004;21(2):137-48.
4. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. J Clin Invest. 2007;117(5):1137-46.
5. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. Am J Clin Oncol. 2016;39(1):98-106.
6. La-Beck NM, Jean GW, Huynh C, Alzghari SK, Lowe DB. Immune Checkpoint Inhibitors: New Insights and Current Place in Cancer Therapy. Pharmacotherapy. 2015;35(10):963-76.
7. He J, Hu Y, Hu M, Li B. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. Sci Rep. 2015;5:13110.

8. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. Nature. 2007;450(7171):903-7.
9. Willsmore ZN, Coumbe BGT, Crescioli S, Reci S, Gupta A, Harris RJ, et al. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. Eur J Immunol. 2021;51(3):544-56.
10. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. Science. 2015;348(6230):56-61.
11. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.
12. Sharpe AH. Introduction to checkpoint inhibitors and cancer immunotherapy. Immunol Rev. 2017;276(1):5-8.
13. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. J Clin Oncol. 2015;33(17):1974-82.
14. Dong Y, Sun Q, Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. Oncotarget. 2017;8(2):2171-86.
15. Yearley JH, Gibson C, Yu N, Moon C, Murphy E, Juco J, et al. PD-L2 Expression in Human Tumors: Relevance to Anti-PD-1 Therapy in Cancer. Clin Cancer Res. 2017;23(12):3158-67.
16. Chen YM. Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment. J Chin Med Assoc. 2017;80(1):7-14.
17. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. Clin Cancer Res. 2012;18(24):6580-7.
18. Brahmer JR, Pardoll DM. Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. Cancer Immunol Res. 2013;1(2):85-91.
19. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. Onco Targets Ther. 2016;9:5023-39.
20. Jakubowski CD, Azad NS. Immune checkpoint inhibitor therapy in biliary tract cancer (cholangiocarcinoma). Chin Clin Oncol. 2020;9(1):2.
21. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. PD-L1, TMB, MSI, and Other Predictors of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Biliary Tract Cancer. Cancers (Basel). 2021;13(3).
22. Shin J, Chung JH, Kim SH, Lee KS, Suh KJ, Lee JY, et al. Effect of Platinum-Based Chemotherapy on PD-L1 Expression on Tumor Cells in Non-small Cell Lung Cancer. Cancer Res Treat. 2019;51(3):1086-97.
23. Mesnage SJL, Auguste A, Genestie C, Dunant A, Pain E, Drusch F, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC). Ann Oncol. 2017;28(3):651-7.
24. Xue Y, Gao S, Gou J, Yin T, He H, Wang Y, et al. Platinum-based chemotherapy in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors: preclinical and clinical studies and mechanism of action. Expert Opin Drug Deliv. 2021;18(2):187-203.
25. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-29.
26. Chinai JM, Janakiram M, Chen F, Chen W, Kaplan M, Zang X. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. Trends Pharmacol Sci. 2015;36(9):587-95.
27. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. N Engl J Med. 2012;366(26):2517-9.

28. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704.
29. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. Trends Mol Med. 2015;21(1):24-33.
30. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Muro K, Molena D, Van Cutsem E, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2025;393(3):217-30.
31. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med. 2024;391(19):1773-86.
32. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023;389(18):1672-84.
33. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Langversion 3.1, 2025, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2025.
34. ESMO Guidelines Committee, Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2022;33(10):1005-20.
35. ESMO Guidelines Committee, Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. ESMO Open. 2025;10(2).
36. Huber Y, Unverzagt S, Lynen Jansen P, Langer T, Nothacker M, Moehler M. Gastric Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2026;123(2):53-8.
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Magenkarzinom. Onkopedia Leitlinien. 2025.
38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Ösophaguskarzinom. Onkopedia Leitlinien. 2025.
39. Heidelberger C. Fluorinated Pyrimidines and Their Nucleosides. In: Sartorelli AC, Johns DG, editors. Antineoplastic and Immunosuppressive Agents: Part II. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1975. p. 193-231.
40. Zhang N, Yin Y, Xu SJ, Chen WS. 5-Fluorouracil: mechanisms of resistance and reversal strategies. Molecules. 2008;13(8):1551-69.
41. Flis S, Gnyszka A, Misiewicz-Krzemińska I, Spławiński J. Decytabine enhances cytotoxicity induced by oxaliplatin and 5-fluorouracil in the colorectal cancer cell line Colo-205. Cancer Cell Int. 2009;9:10.
42. Zimmermann M, Li T, Semrad TJ, Wu CY, Yu A, Cimino G, et al. Oxaliplatin-DNA Adducts as Predictive Biomarkers of FOLFOX Response in Colorectal Cancer: A Potential Treatment Optimization Strategy. Mol Cancer Ther. 2020;19(4):1070-9.
43. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. Cancer Cell. 2015;28(6):690-714.
44. Moran RG. Leucovorin enhancement of the effects of the fluoropyrimidines on thymidylate synthase. Cancer. 1989;63(6 Suppl):1008-12.

45. Swart M, Verbrugge I, Beltman JB. Combination Approaches with Immune-Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. Front Oncol. 2016;6:233.
46. Wang C, Kulkarni P, Salgia R. Combined Checkpoint Inhibition and Chemotherapy: New Era of 1(st)-Line Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer. Mol Ther Oncolytics. 2019;13:1-6.
47. Astra Zeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: März 2026.