

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Durvalumab (Imfinzi®)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                 | Seite    |
|-----------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                  | <b>1</b> |
| <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>5</b> |
| 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.....                          | 16       |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....  | 16       |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete..... | 16       |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....   | 17       |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2.....                              | 17       |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                   | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 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: Übersichtstabelle der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für Patienten deren Krankheit nach Erstlinientherapie nicht fortgeschritten ist ..... | 14           |
| Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                                                                                | 16           |
| Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                          | 17           |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                      | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Immunoediting: Von der Tumorelimination zum Immune-Escape .....                         | 6            |
| Abbildung 2: Der Tumor-Immunzyklus .....                                                             | 7            |
| Abbildung 3: PD-1/PD-L1-Signalweg in der Priming- und der Effektor-Phase der T-Zell-Aktivierung..... | 10           |
| Abbildung 4: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung.....              | 12           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                      |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| APC              | Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)                                 |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                                              |
| CD               | Cluster of Differentiation                                                            |
| CTLA-4           | Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4                                           |
| EGFR             | Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)               |
| HER              | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor) |
| IHC              | Immunhistochemie                                                                      |
| MHC              | Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)                   |
| NKT-Zelle        | Natürliche Killer-T-Zelle                                                             |
| NK-Zelle         | Natürliche Killerzelle                                                                |
| NSCLC            | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)                       |
| PD-1             | Programmed Cell Death 1                                                               |
| PD-L1/2          | Programmed Cell Death-Ligand 1/2                                                      |
| PZN              | Pharmazentralnummer                                                                   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                                      |
| TCR              | T-Zell-Rezeptor (T Cell Receptor)                                                     |

## 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>Durvalumab</b> |
| <b>Handelsname:</b>                                | <b>Imfinzi®</b>   |
| <b>ATC-Code:</b>                                   | <b>L01XC28</b>    |
| ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |                   |

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

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

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke                                                                    | Packungsgröße                                                                           |
|---------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 13929401                  | EU/1/18/1322/001 | Durvalumab 50 mg/ml<br>Konzentrat zur<br>Herstellung einer<br>Infusionslösung | 1 Durchstechflasche<br>(enthält 10 ml<br>Konzentrat entsprechend<br>500 mg Durvalumab)  |
| 13929223                  | EU/1/18/1322/002 | Durvalumab 50 mg/ml<br>Konzentrat zur<br>Herstellung einer<br>Infusionslösung | 1 Durchstechflasche<br>(enthält 2,4 ml<br>Konzentrat entsprechend<br>120 mg Durvalumab) |

### 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.

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 dem Immunsystem, die veränderten Zellen zu erkennen und zu bekämpfen [1, 2]. Das Erkennen und Bekämpfen von Tumorzellen durch das Immunsystem (Immune Surveillance) und die Tumorentwicklung ist ein dynamischer Prozess, der als Immunoediting bezeichnet wird. Hierbei werden drei Phasen unterschieden: A) Elimination, B) Equilibrium und C) Escape (siehe Abbildung 1).

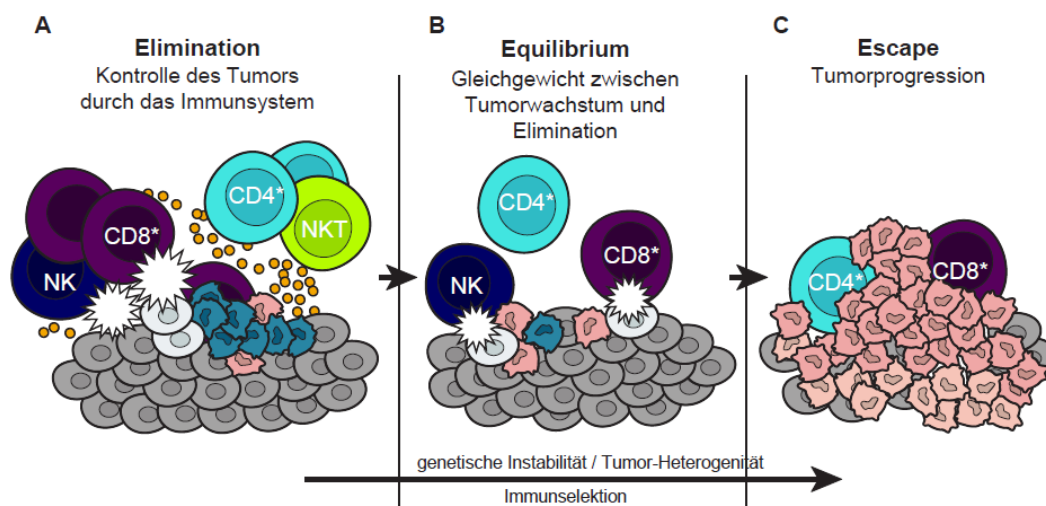


Abbildung 1: Immunoediting: Von der Tumorelimination zum Immune-Escape

CD: Cluster of Differentiation; NK: Natürliche Killerzelle; NKT: Natürliche Killer-T-Zelle. Modifiziert nach Dunn et al. 2004 [3]

Die Eliminations-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 einzelnen immunologischen Schritte innerhalb dieses Prozesses können dem sogenannten Tumor-Immunzyklus in Abbildung 2 entnommen werden [1].

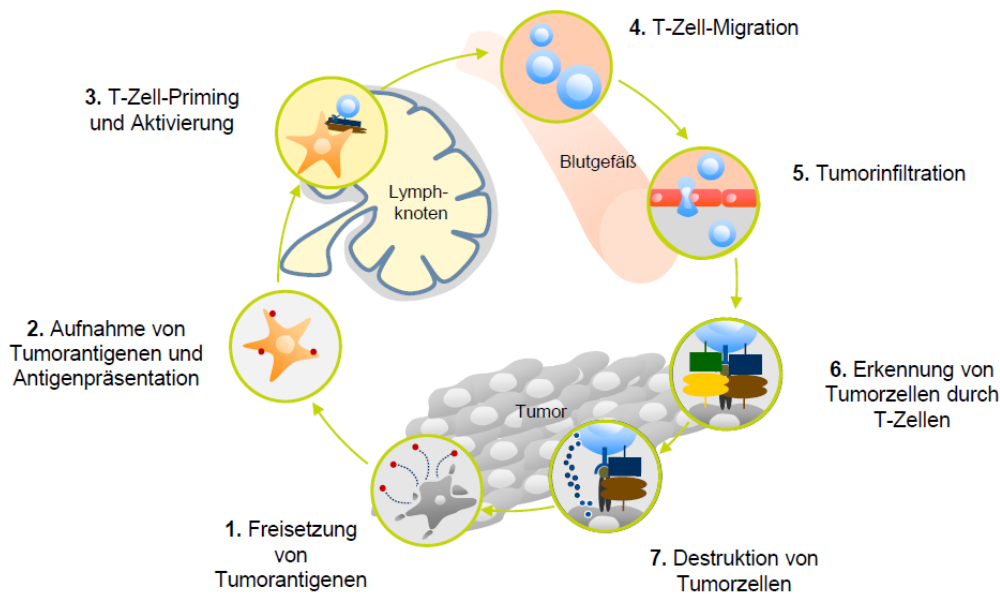


Abbildung 2: Der Tumor-Immunzyklus

Modifiziert nach Chen and Mellman, 2013 [1]

Der Tumor-Immunzyklus wird eingeleitet, indem von der Tumorzelle freigesetzte Tumorantigene von einer antigenpräsentierenden Zelle (APC), meist Dendritische Zellen, aufgenommen und prozessiert werden. Nach Antigenaufnahme reift die APC und wandert zu den Lymphknoten, wo sie naiven T-Zellen das Antigen auf Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) präsentiert. Wird der MHC-Antigen-Komplex von einer T-Zelle mittels ihres antigen-spezifischen T-Zell-Rezeptors (TCR) erkannt, kann die T-Zelle aktiviert werden [1]. Für die Aktivierung der T-Zelle ist zusätzlich ein zweites kostimulatorisches Signal, vermittelt durch die Bindung der APC-Oberflächenmoleküle CD80 (Cluster of Differentiation) oder CD86 an das Oberflächenmolekül CD28 auf der T-Zelle, notwendig [5]. Die Antigenpräsentation der APC in Kombination mit diesen kostimulatorischen Signalen führt zu Priming, Aktivierung und Proliferation der naiven T-Zellen und der damit verbundenen Reifung zu sogenannten Effektor-T-Zellen, die über mehrere Tage im Lymphknoten abläuft [1, 6]. Die Effektor-T-Zelle wandert nun über die Blutbahn in die Peripherie zum Tumorgewebe und ist in der Lage, Tumorzellen anhand der spezifischen Tumorantigene zu erkennen und die Eliminierung dieser Zellen einzuleiten. Durch die Eliminierung 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 ihrer Eliminierung zu entgehen, so dass diese unvollständig bleibt [2, 3, 7].

Kommt es zu einer unvollständigen Eliminierung der Tumorzellen, kann ein temporärer Zustand eintreten, in dem die Eliminierung der Tumorzellen und die Entstehung neuer Tumorzellen im Gleichgewicht sind, die sogenannte Equilibriums-Phase (B). In dieser Phase tritt der Tumor entweder in einen Ruhezustand ein oder entwickelt sich weiter, dies ist unter anderem abhängig von der genetischen Instabilität der Tumorzellen. Im Fall der Weiterentwicklung des Tumors entstehen durch Mutation 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 Angriffe des Immunsystems entwickelt haben. So 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 sekretierter Substanzen oder durch Ausnutzung inhibitorischer Signalwege [3, 4].

Mit Zunahme der Tumor-Heterogenität beginnt die Escape-Phase (C). In dieser Phase kommt es zur Tumorprogression und der Tumor wird klinisch erkennbar [3, 4]. Ein bekannter Mechanismus der Anti-Tumor-Immunantwort zu entgehen ist bei dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ist zum Beispiel die verstärkte Expression des Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) auf der Tumorzelloberfläche [2, 7]. Die Interaktion von PD-L1 mit seinem Rezeptor, Programmed Cell Death 1 (PD-1), der auf der Oberfläche von Effektor-T-Zellen exprimiert wird, stellt einen sogenannten Immune Checkpoint dar, durch den die T-Zell-Antwort herunterreguliert wird [7, 8]. Ein möglicher und geeigneter Therapieansatz zur Behandlung des NSCLC kann somit die Hemmung der Escape-Mechanismen über eine Einflussnahme auf diesen Immune Checkpoint darstellen.

### **Die Rolle immunologischer Checkpoint-Inhibition**

T-Zellen haben die Aufgabe, körperfremde Substanzen zu erkennen und 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 überbordende Immunantwort mit weitreichender Pathologie verhindert werden. Um eine Autoimmunreaktion des Immunsystems gegen gesunde körpereigene Zellen zu verhindern, wird die T-Zell-Aktivierung durch das Zusammenspiel zahlreicher Immune Checkpoints reguliert [5, 9]. Stimulierende Checkpoint-Signalwege unterstützen sowohl die Aktivierung naiver T-Zellen, als auch die Immunantwort der Effektor-T-Zellen, T-Gedächtniszellen und der regulatorischen T-Zellen. Inhibierende Immune Checkpoint-Signalwege hingegen begrenzen das Ausmaß der T-Zell-Aktivierung sowie die Dauer einer Immunantwort und regulieren durch verschiedene Effekte Entzündungsreaktion, Toleranz und Homöostase [9].

Eine zentrale Funktion in der T-Zell-Regulierung übernehmen die beiden inhibitorischen Immune Checkpoint-Signalwege über Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA-4) sowie über PD-1 in Verbindung mit seinem Liganden PD-L1 [5, 7].

Der Oberflächenrezeptor CTLA-4 war der erste klinisch untersuchte Immune Checkpoint-Rezeptor und wird bereits auf der aktivierten T-Zelle in der Priming-Phase im Lymphknoten exprimiert [5, 10]. CTLA-4 gehört, wie das T-Zell-Oberflächenmolekül CD28, zu der Familie der CD28-Rezeptoren und konkurriert mit diesem um die Bindung an die beiden Oberflächenmoleküle CD80 und CD86 auf der antigenpräsentierenden Zelle. CTLA-4 weist jedoch eine vielfach höhere Bindungsaffinität an CD80 und CD86 auf als CD28. Während die Bindung von CD28 an seine Liganden (CD80/CD86) eine kostimulatorische Wirkung auf die T-Zelle hat, wird durch die Bindung von CTLA-4 das für die Aktivierung der T-Zelle notwendige kostimulatorische Signal unterbunden. Die Aktivierung der T-Zelle wird somit über das Verhältnis von CD28 und CTLA-4 reguliert [5, 8]. CTLA-4 hemmt die Funktion der T-Zelle durch Einleitung des Zellzyklus-Arrests über eigene intrazelluläre Signalweiterleitung [8] und unterstützt die Aktivierung von regulatorischen T-Zellen, die CTLA-4 konstitutiv exprimieren und zur Unterdrückung der T-Zellaktivität essentiell beitragen. Die Bedeutung dieser unterschiedlichen Mechanismen ist allerdings noch nicht vollständig geklärt [11, 12]. Es hat sich gezeigt, dass Lungenkarzinome eine abnormale CTLA-4-Expression in T-Zellen und einen inaktiven Immunzell-Phänotyp hervorrufen können. Somit scheint es wahrscheinlich, dass Lungenkrebszellen sich auch dieses Signalwegs bedienen können, um einer Immunantwort zu entgehen [13]. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Rolle der CTLA-4-Expression bei Lungentumoren vollständig zu verstehen [12, 14].

Der Oberflächenrezeptor PD-1, der auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird [10], ist ein weiteres Mitglied der CD28-Familie [5]. Dieser Oberflächenrezeptor ist ebenfalls ein negativer Regulator der T-Zellen und wird durch Bindung an die beiden zur B7-Familie gehörenden koinhibitorischen Liganden PD-L1 und PD-L2 aktiviert [7, 15]. Durch die Interaktion von PD-1 mit seinen Liganden wird die T-Zell-Aktivität in unterschiedlichen Phasen der Immunantwort negativ reguliert: Zum einen können durch die Interaktion von PD-1 auf der T-Zelle mit PD-L1/PD-L2 auf der APC das Priming und die Aktivierung 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 Effektor-Funktion der T-Zelle nehmen (Abbildung 3) [6, 10].

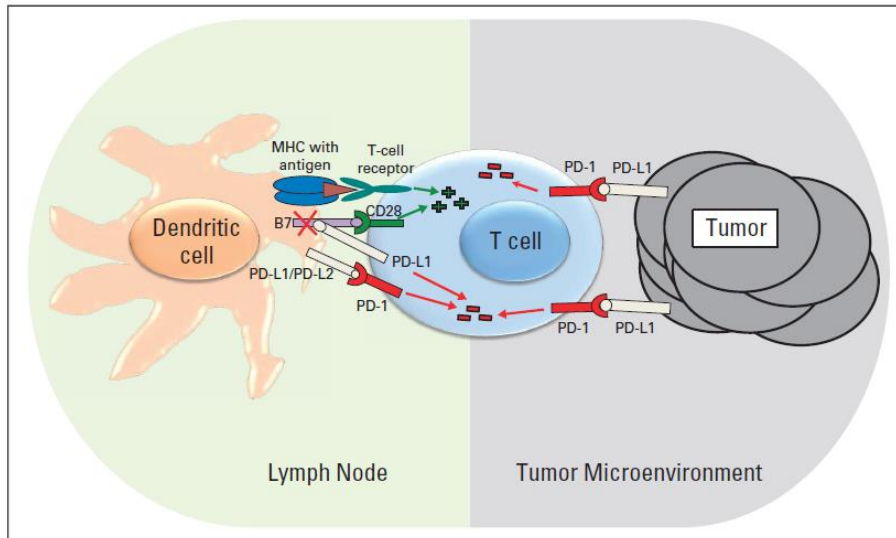


Abbildung 3: PD-1/PD-L1-Signalweg in der Priming- und der Effektor-Phase der T-Zell-Aktivierung

CD: Cluster of Differentiation; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1/2: Programmed Cell Death-Ligand 1/2; TCR: T-Zell-Rezeptor. Postow et al. 2015 [10]

Die beiden Liganden des Oberflächenrezeptors 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 - überwiegend auf Immunzellen - exprimiert und unterdrückt zum Großteil die T-Zell-Aktivierung in lymphatischen Organen. Seine Rolle im Immunsystem und in der Immunresistenz von Tumoren ist jedoch noch nicht vollständig geklärt [16]. Ähnlich wie PD-L1 soll auch PD-L2 durch Interaktion mit PD-1 die T-Zell-Proliferation, die Zytokinproduktion sowie die T-Zell-vermittelte Zytolyse hemmen [17]. Dass PD-L2 in erster Linie auf antigenpräsentierenden Zellen exprimiert wird, deutet auf dessen Funktion bei der T-Zell-Regulierung in der Priming-Phase oder auch auf eine Rolle bei der Differenzierung in die T-Zell-Subtypen (Polarisierung) hin. 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 wird auf unterschiedlichen Geweben und Immunzellen, wie z. B. B-Zellen, APC und Makrophagen, exprimiert, ist der primäre Ligand von PD-1, kann jedoch auch mit CD80 eine Bindung eingehen [7, 8, 18]. 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 wie ein Rezeptor zu agieren scheint [5, 15]. Die Bindung von PD-L1 sowohl an PD-1 als auch an CD80 sendet jeweils ein inhibierendes Signal an die T-Zelle, was letztendlich zur Hemmung der T-Zelle führt [5, 15]. Durch den PD-1/PD-L1-Signalweg werden die T-Zellen in ihrer Migration, Proliferation und Sekretion zytotoxischer Mediatoren (wie z. B. Interferon-gamma, Tumor-Nekrosefaktor-alpha) unterdrückt und ihre Fähigkeit, Tumorzellen zu eliminieren, wird eingeschränkt [2, 5].

Tumoren haben die Fähigkeit, die körpereigenen Immune Checkpoint-Signalwege, wie den CTLA-4 und PD-1/PD-L1-Signalweg, auszunutzen, um einer Immunantwort zu entkommen [19]. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass PD-L1 bei vielen Tumorarten, vor allem beim NSCLC, verstärkt exprimiert wird [7, 20]. Diese Escape-Strategien bieten mögliche Angriffspunkte für zielgerichtete immunonkologische Therapien, die in den PD-1/PD-L1- oder CTLA-4-Signalweg eingreifen.

### **Durvalumab**

Durvalumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper der Immunglobulin G1-Klasse, der an den Liganden PD-L1 bindet und diesen neutralisiert. Diese antagonistische Bindung inhibiert zum einen die Interaktion zwischen dem auf der antigenpräsentierenden Zelle exprimierten PD-L1 mit dem auf der T-Zell-Oberfläche exprimierten Immune Checkpoint PD-1 während der Priming-/Aktivierungs-Phase der T-Zellen im Lymphknoten, wodurch eine verstärkte Aktivierung der T-Zelle möglich wird (siehe Abbildung 4). Zum anderen verhindert die Blockade von PD-L1 eine mögliche Interaktion von tumoreigenem PD-L1 mit den Rezeptoren PD-1 und CD80 auf Tumor-spezifischen T-Zellen im Tumorgewebe, wodurch den T-Zellen eine Tumorzell-Erkennung und -Eliminierung weiterhin ermöglicht bleibt. Die Interaktion von PD-1 mit PD-L2 wird durch die PD-L1 Blockade jedoch nicht beeinflusst [21]. Da der PD-1/PD-L2-Signalweg somit weiterhin eine Rolle bei der peripheren Toleranz einnimmt, wird vermutet, dass durch das Aufrechterhalten dieses Signalweges die Toxizität der PD-1/PD-L1-Blockade abgeschwächt wird [22].

Das Entwicklungsprogramm von Durvalumab sieht vor, den Nutzen und die Risiken einer Durvalumab-Monotherapie sowie einer Kombination von Durvalumab mit anderen Wirkstoffen in unterschiedlichen Tumorarten, Stadien und Therapielinien zu untersuchen. In der PACIFIC-Studie wurde Durvalumab als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III), deren Krankheit nach platinbasierter Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, untersucht [21].

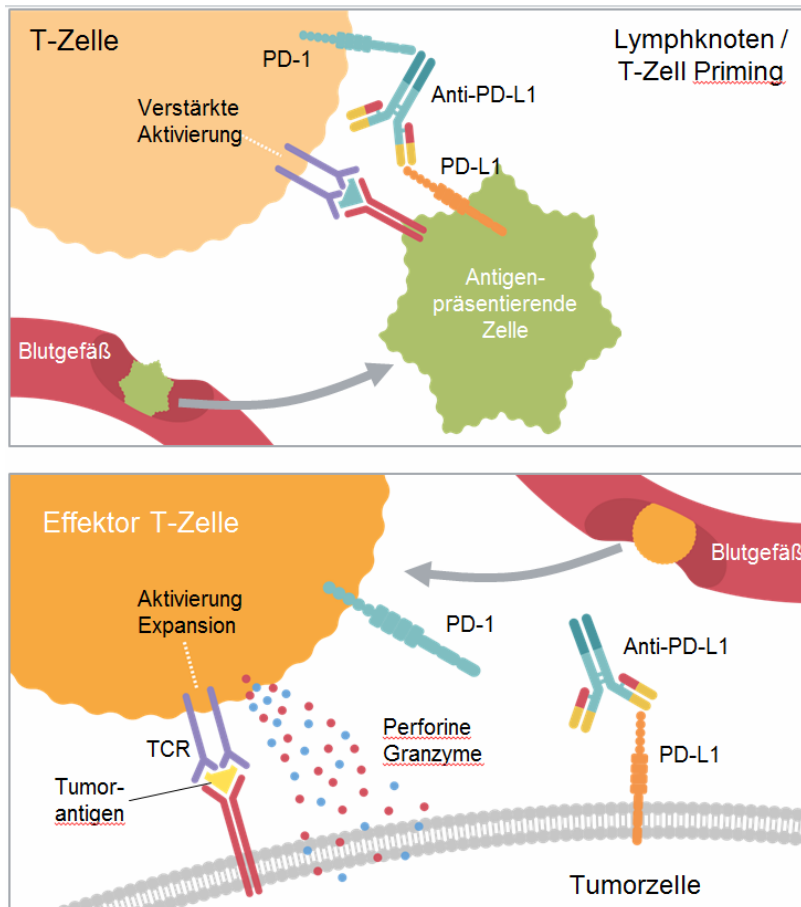


Abbildung 4: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung  
 PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TCR: T-Zell-Rezeptor

Der PD-1/PD-L1-Signalweg kann, wie erläutert, sowohl während der Priming-/Aktivierungs-Phase der T-Zellen im Lymphknoten, als auch während der Effektor-Phase in der Mikroumgebung des Tumors Einfluss auf die T-Zell-Aktivität nehmen [10]; wobei der PD-1/PD-L1-Signalweg vorwiegend in der Effektor-Phase der T-Zell-Immunantwort eine Rolle spielt [23]. 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, 24]. Durvalumab greift in diesen Escape-Mechanismus des Tumors ein: Durch Bindung eines PD-L1-Inhibitors an PD-L1 wird dessen Bindung an PD-1 blockiert, das inhibierende Signal an die T-Zelle unterbunden [5] und die Effektor-Funktion der T-Zelle weiterhin ermöglicht [1]. Zudem wird die Interaktion von PD-L1 mit CD80 gehemmt, wodurch auch dieses zweite negative Signal an die T-Zelle unterbunden wird [5, 15]. Diese duale Signalblockade ermöglicht somit eine Steigerung der Anti-Tumor-Aktivität der T-Zellen [18]. Die PD-L1-Inhibition führt folglich zu einer Verringerung des immunsuppressiven Effekts und einer Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor [18, 25].

Die Verringerung des immunsuppressiven Effekts und die Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor können durch die Kombination von unterschiedlichen Immune Checkpoint-Inhibitoren [5, 26] oder durch die Kombination von Immune Checkpoint-Inhibitoren mit

anderen Therapien, wie z. B. Chemo- oder Radiotherapie, durch Nutzung synergistischer Effekte gesteigert werden [27-29]. Chemo- oder Radiotherapien können hierbei mehrere Effekte auf das Immunsystem haben. So kann es durch die Zerstörung der Tumorzellen zu einer verstärkten Freisetzung von Tumorantigenen kommen [1, 30], die Präsentation von Tumorantigenen durch APC kann verstärkt oder das Priming von T-Zellen erhöht werden, was zu einer gesteigerten Infiltration des Tumors mit Immunzellen führen kann bzw. diese erst ermöglicht [11, 29, 31]. Präklinische Studien haben gezeigt, dass durch die Kombination einer Radiotherapie mit einer zielgerichteten Anti-PD-1/PD-L1-Therapie T-Zellen aktiviert und negative Regulatoren, wie z. B. myeloide Suppressorzellen, reduziert werden [27]. Zudem kann unter einer Radiotherapie ein sogenannter abscopaler Effekt beobachtet werden; hierunter versteht man eine Immunreaktion auf Metastasen des Tumors außerhalb des Strahlenfeldes nach Behandlung eines anderen Tumorbereichs [28]. Präklinische Daten weisen des Weiteren darauf hin, dass sowohl eine Chemo- als auch eine Radiotherapie die PD-L1-Expression in Tumorzellen erhöhen kann, was eine anschließende Therapie mit einem Immune Checkpoint-Inhibitor, wie Durvalumab, begünstigen kann [21].

*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.*

Durvalumab (Imfinzi®) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist [32]. Es hat sich gezeigt, dass Patienten deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren besonders von einer Therapie mit Durvalumab profitieren. Das Ziel der hier dargestellten Therapie mit Durvalumab liegt darin, ein Fortschreiten der Krankheit bei Patienten ohne Progression nach einer Radiochemotherapie zu verhindern, den Gesundheitszustand stabil zu halten oder zu verbessern sowie das Überleben zu verlängern.

Allgemein sind derzeit für NSCLC-Patienten, deren Krankheit nach Erstlinientherapie nicht fortgeschritten ist, der Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib sowie das Folsäureanalogon Pemetrexed zugelassen, um das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern bzw. diesen Zustand zu erhalten [33, 34] (siehe Tabelle 2-3). Konsolidierende Chemotherapien nach einer Radiochemotherapie sind bisher kein Therapiestandard und werden außerhalb von Studien derzeit nicht empfohlen [35-37]. Daher werden diese im Folgenden vernachlässigt. Das gleiche gilt für den Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib. Gefitinib wurde zwar in einer Studie mit Patienten mit inoperablem NSCLC (Stadium III), deren Krankheit nach platinbasierter Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist untersucht, konnte hier jedoch keine Vorteile im Überleben zeigen [38, 39].

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für Patienten deren Krankheit nach Erstlinientherapie nicht fortgeschritten ist

| Wirkstoff<br>(Handelsname)   | ATC-Code | Indikation gemäß Fachinformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Wirkmechanismus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pemetrexed<br>(Alimta®) [34] | L01BA04  | <p>(...)</p> <p>ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p>ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p>ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> | <p>ALIMTA (Pemetrexed) ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind.</p> <p>(...)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Erlotinib<br>(Tarceva®) [33] | L01XE03  | <p>Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt.</p> <p>Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors/menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 1 (EGFR, auch bekannt als HER1). Erlotinib ist ein starker Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR. EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und/oder den Zelltod.</p> <p>(...)</p> |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Wirkstoff<br>(Handelsname)                                                                                                                                                                                                                              | ATC-Code | Indikation gemäß Fachinformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Wirkmechanismus |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                         |          | <p>oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.</p> <p>Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden.</p> <p>Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p>(...)</p> |                 |
| <p>Stand: September 2018</p> <p>ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; IHC: Immunhistochemie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |

Der Wirkmechanismus des PD-L1-Inhibitors Durvalumab unterscheidet sich grundlegend von den Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 beschriebenen Medikamente. Durvalumab gehört, wie zuvor beschrieben, zu der Gruppe der Immune Checkpoint-Inhibitoren und blockiert durch Bindung an PD-L1 die Interaktion von PD-L1 mit PD-1 und CD80 auf aktivierten T-Zellen. Das führt zu einer Verringerung des immunsuppressiven Effekts sowie einer Steigerung der T-Zell-Aktivität und ermöglicht eine gesteigerte Eliminierung der Tumorzellen.

Neben Durvalumab stellt kein Arzneimittel eine sinnvolle Therapiealternative für Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III dar, deren Krankheit nach Erstlinientherapie mit platinbasierter Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist [32-34]. Weder für Erlotinib noch für Pemetrexed liegt Evidenz vor, die eine Anwendung bei Patienten empfehlen würde, die zuvor mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden [35]. Mit Durvalumab ist somit erstmals der Nachweis erbracht, dass Patienten im genannten Anwendungsgebiet von einer Therapie profitieren können, die das Ziel hat, das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern, den Gesundheitszustand stabil zu halten (oder zu verbessern) und das Überleben zu verlängern.

## 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<br>(ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung<br>im Dossier <sup>a</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1). | Nein                  | 21.09.2018                    | A                                    |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.<br>NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1                                                                                                                                                                                                                      |                       |                               |                                      |

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Durvalumab (Imfinzi<sup>®</sup>) entnommen [32].

### 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

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

---

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<br>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der<br>Zulassungserteilung |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet                                                  | Nicht zutreffend                 |

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.

Nicht zutreffend.

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

Die Informationen zu den Wirkmechanismen der beschriebenen Arzneimittel und zur Erkrankung stammen aus den jeweiligen Fachinformationen (Quelle: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)), Behandlungsleitlinien, der Niederschrift des Beratungsgesprächs des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Durvalumab am 14. Juli 2016 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 (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. 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. Chen YM. Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(1):7-14.
9. Sharpe AH. Introduction to checkpoint inhibitors and cancer immunotherapy. *Immunol Rev*. 2017;276(1):5-8.
10. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-82.
11. Swart M, Verbrugge I, Beltman JB. Combination Approaches with Immune-Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2016;6:233.
12. Paulsen EE, Kilvaer TK, Rakaee M, Richardsen E, Hald SM, Andersen S, et al. CTLA-4 expression in the non-small cell lung cancer patient tumor microenvironment: diverging prognostic impact in primary tumors and lymph node metastases. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(11):1449-61.
13. Creelan BC. Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Control*. 2014;21(1):80-9.
14. Erfani N, Mehrabadi SM, Ghayumi MA, Haghshenas MR, Mojtahedi Z, Ghaderi A, et al. Increase of regulatory T cells in metastatic stage and CTLA-4 over expression in lymphocytes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2012;77(2):306-11.
15. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
16. Dong Y, Sun Q, Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. *Oncotarget*. 2017;8(2):2171-86.
17. 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.
18. 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.
19. Bagley SJ, Bauml JM, Langer CJ. PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015;13(10):676-83.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517-9.
24. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
25. 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.
26. Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. CTLA-4 and PD-1 Pathway Blockade: Combinations in the Clinic. *Front Oncol*. 2014;4:385.
27. Kang J, Demaria S, Formenti S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:51.
28. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(4):256-65.
29. Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(5):436-43.
30. Drake CG. Combination immunotherapy approaches. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 8:viii41-6.
31. Kaur P, Asea A. Radiation-induced effects and the immune system in cancer. *Front Oncol*. 2012;2:191.
32. AstraZeneca AB. Fachinformation - Imfinzi® 50 mg/ml. Stand der Information: September 2018.
33. Roche Registration GmbH. Fachinformation - Tarceva® Stand der Information: April 2018.
34. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation - Alimta® Stand der Information: Februar 2018.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2016-B-066. 14. Juli 2016.
36. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv1-iv21.
37. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2017.
38. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2017;8(1):1-20.
39. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2450-6.