

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (Imfinzi®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.09.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Immunoediting: Von der Tumorelimination zum Immune-Escape.....	7
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

Abkürzung	Bedeutung
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
ES	Fortgeschrittenes Stadium (Extensive Stage)
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
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
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

Wirkstoff:	Durvalumab
Handelsname:	Imfinzi®
ATC-Code:	L01XC28
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 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)

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 es 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 sind ein dynamischer Prozess. Das Zusammenspiel zwischen Immunüberwachung und dem entsprechenden Selektionsdruck auf den Tumor resultiert in der Entstehung von Tumorzellen, die den Angriffen des Immunsystems mittels verschiedener Mechanismen effektiv entkommen können. Dieser dynamische Prozess wird als Immunoediting bezeichnet (3). Hierbei werden drei Phasen unterschieden: A) Elimination, B) Equilibrium und C) Escape (siehe Abbildung 1).

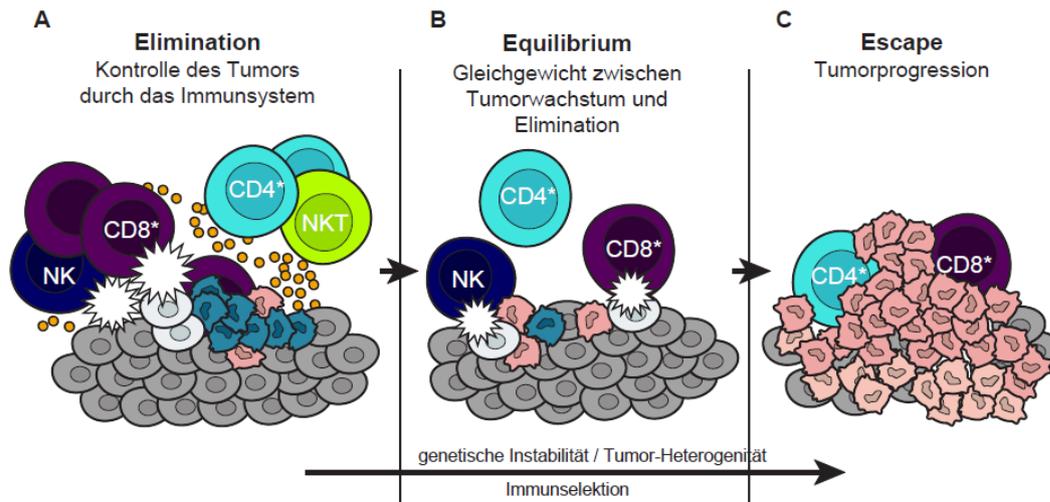


Abbildung 1: Immunoediting: Von der Tumorelimination zum Immune-Escape

CD: Cluster of Differentiation; NK: Natürliche Killerzelle; NKT: Natürliche Killer-T-Zelle. Modifiziert (3)

Die Eliminations-Phase (Abbildung 1A) 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).

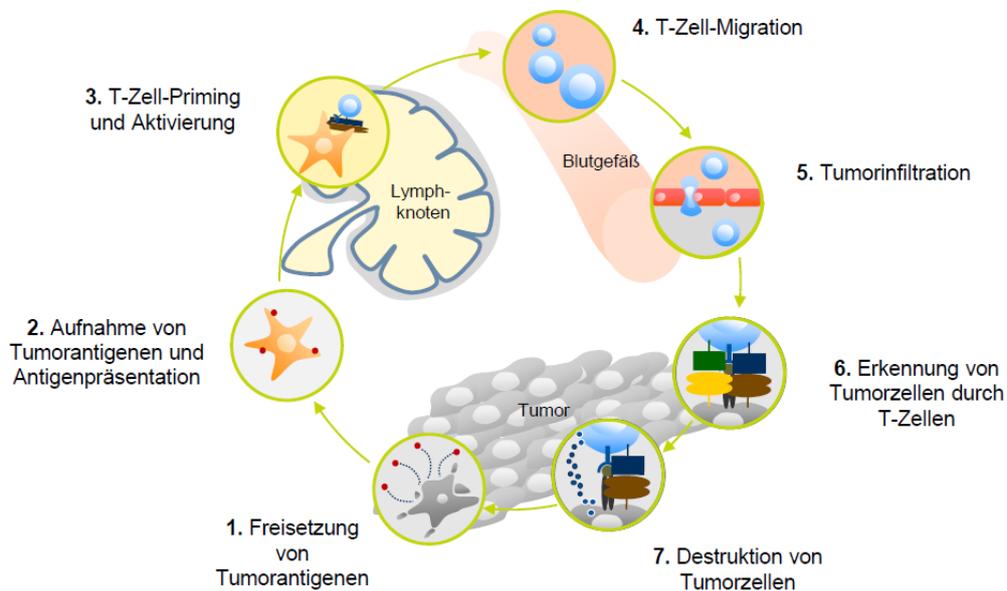


Abbildung 2: Der Tumor-Immunzyklus

Modifiziert nach (1)

Der Tumor-Immunzyklus wird eingeleitet, indem von der Tumorzelle freigesetzte Tumorantigene von einer antigenpräsentierenden Zelle (APC), meist Dendritische Zellen,

aufgenommen, als gefährlich eingestuft und prozessiert werden. Aufgrund der Stimulation durch vorhandene Gefahrensignale reift die APC und wandert zu den Lymphknoten, wo sie naiven T-Zellen das Tumorantigen 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 Liganden CD80 oder CD86 auf der APC-Oberfläche an den entsprechenden Rezeptor 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 das Tumorgewebe ein 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, sodass 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 (Abbildung 1B). 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. 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 sekretierter Substanzen oder durch Ausnutzung inhibitorischer Signalwege (3, 4).

Diese Phase wird als Escape-Phase bezeichnet (Abbildung 1C). In der Escape-Phase kommt es zur Tumorprogression und der Tumor wird klinisch erkennbar (3, 4). Um der Anti-Tumor-Immunantwort zu entgehen bedient sich der Tumor unterschiedlicher Mechanismen, einer davon 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 Immuncheckpoint dar, durch den die T-Zell-Antwort herunterreguliert wird (7, 8). Ein möglicher und geeigneter Therapieansatz zur Behandlung

fortgeschrittener Krebserkrankungen kann somit die Hemmung der Escape-Mechanismen über eine Einflussnahme auf diesen Immuncheckpoint darstellen.

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 überbordende Immunantwort mit weitreichender Immunpathologie verhindert werden. Um eine Autoreaktion des Immunsystems gegen gesunde körpereigene Zellen zu verhindern, wird die T-Zell-Aktivierung durch das Zusammenspiel zahlreicher Immuncheckpoints 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 Immuncheckpoint-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 übernimmt unter anderem der inhibitorische Immuncheckpoint-Signalweg über PD-1 in Verbindung mit seinem Liganden PD-L1 (7).

Der Oberflächenrezeptor PD-1, der auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird (10), ist ein Mitglied der CD28-Familie (5). Dieser Oberflächenrezeptor ist 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, 11). 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).

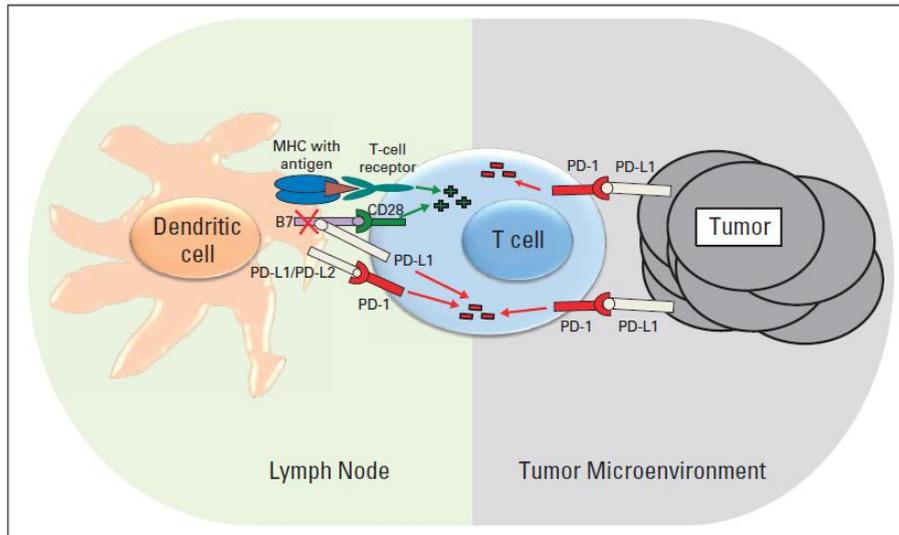


Abbildung 3: PD-1/PD-L1-Signalweg in der Priming- und der Effektor-Phase der T-Zell-Aktivierung

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. Quelle: (10)

Die beiden 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 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 (12). Ähnlich wie PD-L1 soll auch PD-L2 durch Interaktion mit PD-1 die T-Zell-Proliferation, die Zytokinproduktion sowie die T-Zell-vermittelte Zytotoxizität hemmen (13). Dass PD-L2 in erster Linie auf APC 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 und ist der primäre Ligand von PD-1, kann jedoch auch mit CD80 eine Bindung eingehen (7, 8, 14). 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, 11). 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, 11). 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 Immuncheckpoint-Signalwege, wie den PD-1/PD-L1-Signalweg, auszunutzen, um einer Immunantwort zu entkommen. So konnte

beispielsweise gezeigt werden, dass PD-L1 bei vielen Tumorarten verstärkt exprimiert wird (15, 16). Darüber hinaus kann die Anwendung einer platinbasierten Chemotherapie zu einer erhöhten PD-L1 Expression führen (17, 18). Diese Escape-Strategien bieten mögliche Angriffspunkte für zielgerichtete immunonkologische Therapien, die in den PD-1/PD-L1-Signalweg eingreifen.

Durvalumab

Durvalumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper der Immunglobulin G1-Klasse, der spezifisch an den Liganden PD-L1 bindet und diesen neutralisiert. 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-/Aktivierungs-Phase der T-Zellen im Lymphknoten, wodurch eine verstärkte Aktivierung der T-Zelle möglich wird (siehe Abbildung 4). Zum anderen verhindert die Neutralisierung 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 (19). 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 (20).

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 CASPIAN-Studie wurden therapienaive Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [ES-SCLC]) eingeschlossen, die entweder mit Durvalumab oder Durvalumab plus Tremelimumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin behandelt wurden (21). Im vorliegenden Dossier wird nur die Monotherapie mit Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin betrachtet.

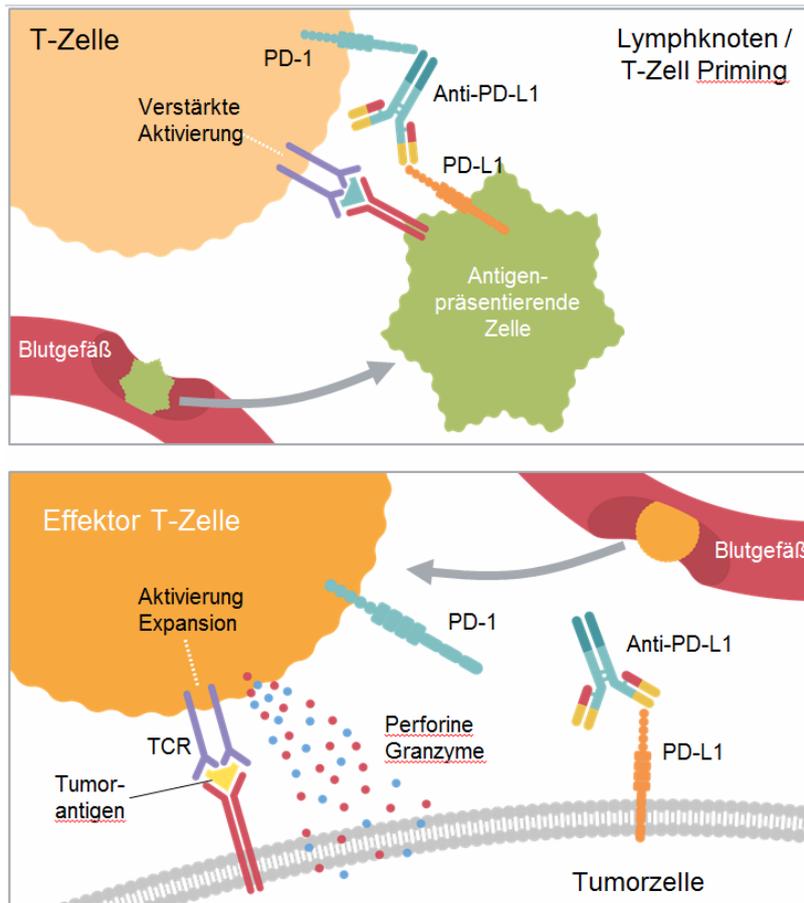


Abbildung 4: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung
 PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TCR: T-Zell-Rezeptor

Der PD-1/PD-L1-Signalweg kann, wie erläutert, sowohl während der Priming-/Aktivierungsphase 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 (22). 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, 23). Durvalumab greift in diesen Escape-Mechanismus des Tumors mit der zuvor beschriebenen dualen Signalblockade ein und ermöglicht somit eine Steigerung der Anti-Tumor-Aktivität der T-Zellen (14). Die PD-L1-Inhibition führt folglich zu einer Verringerung des immunsuppressiven Effekts und einer Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor (14, 24).

Die Verringerung des immunsuppressiven Effekts und die Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor können durch die Kombination von unterschiedlichen Immuncheckpoint-Inhibitoren (5, 25) oder durch die Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit anderen Therapien, wie z. B. Chemo- oder Radiotherapie, durch Nutzung synergistischer Effekte gesteigert werden (26). Chemotherapien können hierbei mehrere Effekte auf das Immunsystem haben. So kann es durch die Zerstörung der Tumorzellen zu einer verstärkten Freisetzung von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tumorantigenen kommen (1), 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 (26, 27). Weitere mögliche Effekte sind die Hemmung regulatorischer T-Zellen und die Eliminierung negativer Regulatoren, wie z. B. myeloider Suppressorzellen. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist allgemein anerkannt, dass insbesondere platinbasierte Chemotherapien die Entwicklung einer tumorspezifischen Immunität fördern (28). Präklinische Daten weisen des Weiteren darauf hin, dass eine Chemotherapie die PD-L1-Expression in Tumorzellen erhöhen kann, was eine Kombinationstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor, wie Durvalumab, begünstigen kann (19). Auch konnte in frühen klinischen Studien bereits gezeigt werden, dass eine PD-1- oder PD-L1-Blockade in Kombination mit Chemotherapie eine überlegene Antitumoraktivität hervorruft (28).

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 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 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
IMFINZI in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).	Nein	27.08.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ES: Fortgeschrittenes Stadium; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Durvalumab (Imfinzi[®]) entnommen (29).

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 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 (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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).	21.09.2018
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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 (29).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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) 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. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
12. Dong Y, Sun Q, Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. *Oncotarget*. 2017;8(2):2171-86.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019.
22. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2517-9.
23. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
24. 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.
25. Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. CTLA-4 and PD-1 Pathway Blockade: Combinations in the Clinic. *Front Oncol.* 2014;4:385.
26. Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(5):436-43.
27. Swart M, Verbrugge I, Beltman JB. Combination Approaches with Immune-Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Front Oncol.* 2016;6:233.
28. 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.
29. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2020.