

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: 30.03.2023

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	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

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	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Immuneditierung: Von der Tumorelimination zur Immunevasion.....	7
Abbildung 2: Der Tumor-Immunzyklus	8
Abbildung 3: PD-1/PD-L1-Signalweg in der <i>Priming</i> - und der Effektorphase der T-Zell-Aktivierung.....	10
Abbildung 4: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
APC	Antigenpräsentierende Zelle (<i>Antigen-Presenting Cell</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTC	<i>Biliary Tract Cancer</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
ES	Fortgeschrittenes Stadium (<i>Extensive Stage</i>)
FasL	<i>First Apoptosis Signal-Ligand</i>
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
IgG1/2	Immunglobulin G1/2
IL	Interleukin
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
NK	Natürliche Killerzelle
NKT	Natürliche Killer-T-Zelle
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1/2	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1/2</i>
PZN	Pharmazentralnummer
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor
TZR	T-Zell-Rezeptor
z. B.	Zum Beispiel

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:	L01FF03
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 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 (siehe Abbildung 1).

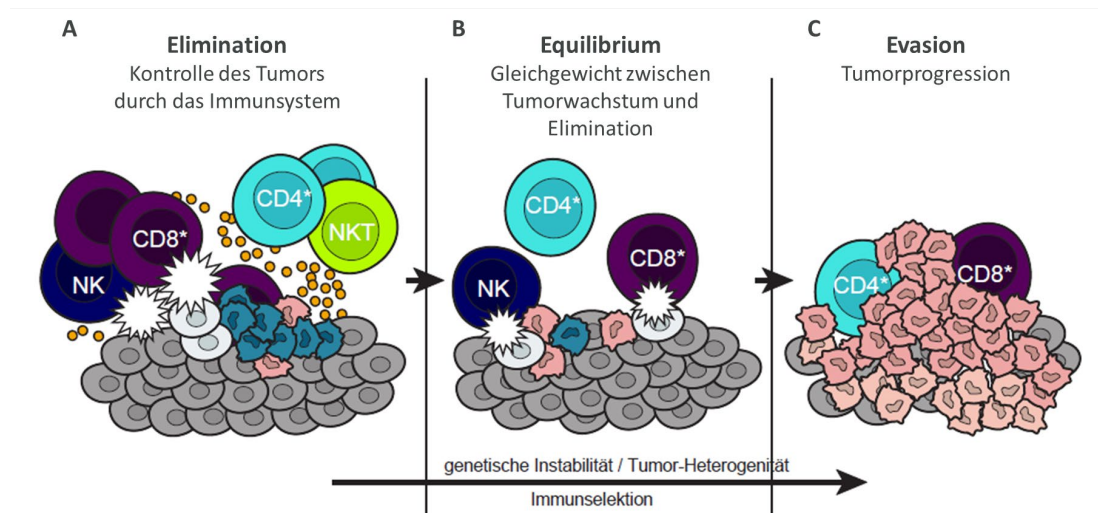


Abbildung 1: Immuneditierung: Von der Tumorelimination zur Immunevasion

Blau: sich entwickelnde Tumorzellen; Rot: Tumorzellvarianten; Hellrot: zusätzliche Tumorvarianten
 Grau: Stroma und nicht transformierte Zellen; Orange: lösliche Substanzen wie Granzym-B und Perforin oder TNF
 CD4*: CD4+ T-Zelle; CD8*: CD8+ T-Zelle; CD: Cluster of Differentiation; NK: Natürliche Killerzelle;
 NKT: Natürliche Killer-T-Zelle. Modifiziert nach [3]

Die Eliminations-Phase (Abbildung 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) α und andererseits membrangebundene Liganden wie *FasL*, die über verschiedene Mechanismen den programmierten Zelltod (Apoptose) der Tumorzellen auslösen. Weitere Immunzellen spielen vor allem bei der Aktivierung der CD8+ T-Zellen und der allgemeinen Steigerung der Immunreaktion eine Rolle indem sie beispielsweise Zytokine ausschütten (Abbildung 1/Phase A).

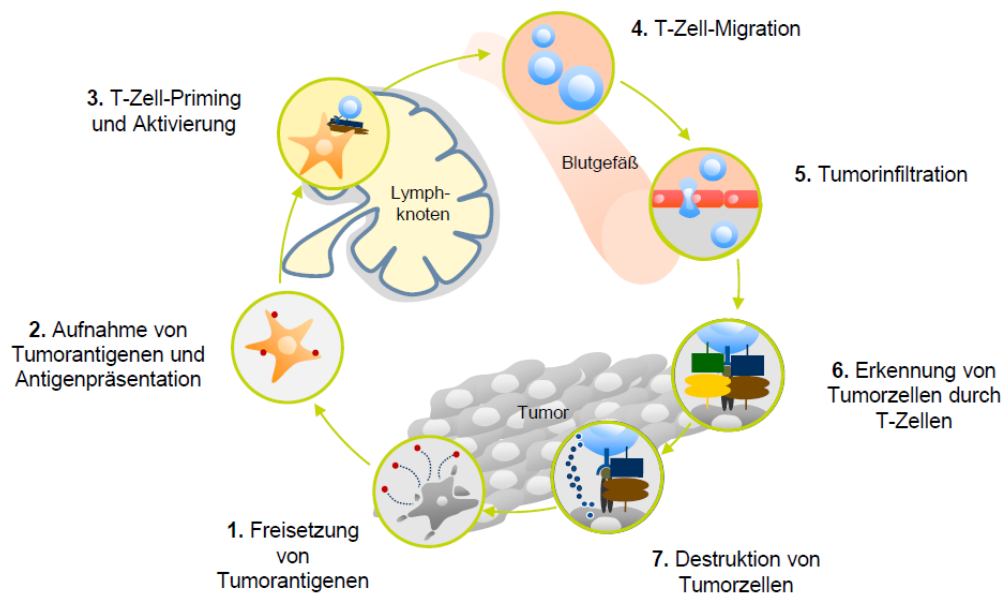


Abbildung 2: Der Tumor-Immunzyklus

Modifiziert nach [1]

Im optimalen Fall einer normal ablaufenden Immunantwort wird der Tumor-Immunzyklus (Abbildung 2) eingeleitet, indem von der Tumorzelle im peripheren Gewebe freigesetzte mutierte Tumorantigene von einer antigenpräsentierenden Zelle (*Antigen-Presenting Cell*, APC), meist unreife dendritische Zellen und Makrophagen, aufgenommen und prozessiert werden [1]. 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 Antigen-spezifischen T-Zell-Rezeptors (TZR) 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 sogenannten Effektor-T-Zellen heran [1, 6]. Die reife Effektor-T-Zelle wandert nun über die Blutbahn in das Tumorgewebe ein und ist 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 unvollständig bleibt und Tumorzellen überleben und sich weiter vervielfältigen können [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 dynamischen Gleichgewicht sind, die sogenannte Equilibrium-Phase (Abbildung 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 sekretierter Substanzen, oder durch Ausnutzung inhibitorischer Signalwege [3, 4]. Die dritte Phase der Immunevasion beginnt (Abbildung 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 Cell Death 1* (PD-1). Die Interaktion dieser Moleküle mit ihren Liganden CD80 oder CD86 im Falle von CTLA-4, und *Programmed Cell 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 virusinfizierte 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 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,

T-Gedächtniszellen und der regulatorischen T-Zellen. Inhibitorische Immuncheckpoint-Signalwege hingegen verhindern das *Priming* oder begrenzen das Ausmaß der T-Zell-Aktivierung sowie die Dauer einer Immunantwort und regulieren durch verschiedene Effekte Entzündungsreaktion, Zytotoxizität und Homöostase herunter [12]. Eine zentrale Funktion in der T-Zell-Regulierung übernehmen unter anderem die zwei inhibitorischen Immuncheckpoint-Signalwege über PD-1 in Verbindung mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 sowie CTLA-4 in Verbindung mit seinen Liganden CD80 oder CD86 [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, 10, 13]. Dadurch wird unter anderem 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 Effektorfunktion der T-Zelle nehmen (Abbildung 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.

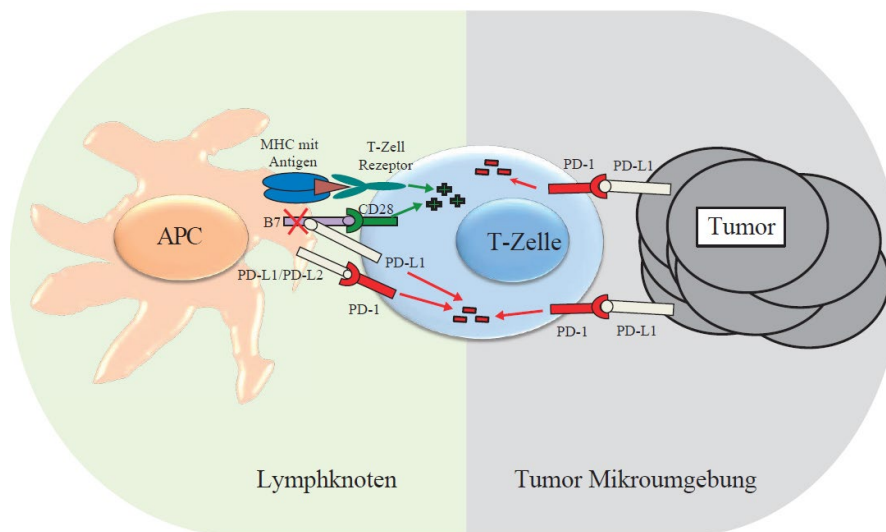


Abbildung 3: PD-1/PD-L1-Signalweg in der *Priming*- und der Effektorphase der T-Zell-Aktivierung

APC: Antigenpräsentierende Zelle; CD: *Cluster of Differentiation*; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex;
PD-1: *Programmed Cell Death 1*; PD-L1/2: *Programmed Cell Death-Ligand 1/2*

Quelle: [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. Seine Rolle im Immunsystem und in der Immunresistenz von Tumoren ist jedoch noch nicht vollständig geklärt [14]. 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 [15] und scheint zudem zum Großteil die T-Zell-Aktivierung in lymphatischen Organen 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 wie ein Rezeptor zu agieren scheint [5, 10]. 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, 10]. Durch den PD-1/PD-L1-Signalweg werden die T-Zellen in ihrer Migration, Proliferation und Sekretion zytotoxischer Mediatoren (wie z. B. Interferon-gamma, TNF- α) 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].

CTLA-4 gehört, ebenso wie PD-1, zu den inhibitorischen Rezeptoren und wird vor allem auf unterschiedlichen Immunzellen wie aktivierten und regulatorischen T-Zellen exprimiert [25]. Die Expression von CTLA-4 wird dabei vor allem in der frühen Phase der Immunantwort, der *Priming*-Phase, im lymphatischen System reguliert. Die Aktivierung von T-Zellen ist dabei ein komplexer Prozess, welcher mehr als ein stimulierendes Signal erfordert. Die Bindung des TZR an den MHC sorgt zunächst für die Spezifität der T-Zell-Aktivierung, jedoch sind weitere ko-stimulatorische Signale für die Aktivierung erforderlich [5]. Erst die Bindung von CD80- oder CD86-Molekülen auf der APC an CD28-Moleküle auf der T-Zelle und weitere stimulatorische Signale führen zu einer Signalweiterleitung innerhalb der T-Zelle [26]. Ein ausreichendes Maß an CD28:CD80/CD86-Bindung führt zu einer Proliferation der T-Zellen und einem verlängerten Überleben der T-Zellen sowie einer Differenzierung durch die Produktion von Zytokinen wie Interleukin-2 (IL-2) [5, 26].

CTLA-4 wirkt bei physiologischen Immunreaktionen vor allem in den Lymphknoten inhibitorisch, um eine überschießende Immunreaktion bzw. eine initiale Aktivierung naiver Immunzellen zu verhindern [9]. In naiven T-Zellen befindet sich CTLA-4 dabei zunächst hauptsächlich im intrazellulären Kompartiment [27]. Durch die stimulierenden Signale der T-Zell-Aktivierung, die aus der CD28:CD80/CD86-Bindung resultiert, wird die CTLA-4-Präsentation auf der Zelloberfläche hochreguliert [28]. Dort konkurriert CTLA-4 mit CD28 um die Bindung an die Liganden CD80/CD86, wobei CTLA-4 im Vergleich zu CD28 eine höhere Affinität aufweist [9, 28]. Gleichzeitig entzieht CTLA-4 die CD28-Liganden CD80/CD86 von benachbarten APC, was die T-Zell-Aktivierung weiter inhibiert bzw. dämpft [9].

Wie auch im Fall des PD-L1/PD-L2-Signalweges können Tumorzellen den CTLA-4-Signalweg ausnutzen, um die Entstehung einer effektiven Immunantwort zu unterdrücken und die Aktivität von Immunzellen im Tumorgewebe via der suppressiven regulatorischen T-Zellen zu schwächen [10, 29-32]. Dementsprechend bieten die oben beschriebenen Immunevasions-Strategien über die PD-1/PD-L1- und CTLA-4/CD80/86-Signalwege mögliche Angriffspunkte für zielgerichtete immunonkologische Therapien.

Durvalumab

Durvalumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper der Immunglobulin G1-Klasse (IgG1 κ), 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*-/Aktivierungsphase 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 tumorspezifischen T-Zellen im Tumorgewebe, wodurch den T-Zellen eine Tumorzell-Erkennung und -Eliminierung weiterhin ermöglicht bleibt [33]. 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 Aufrechterhalten dieses Signalweges die Toxizität der PD-1/PD-L1-Blockade abgeschwächt wird [34].

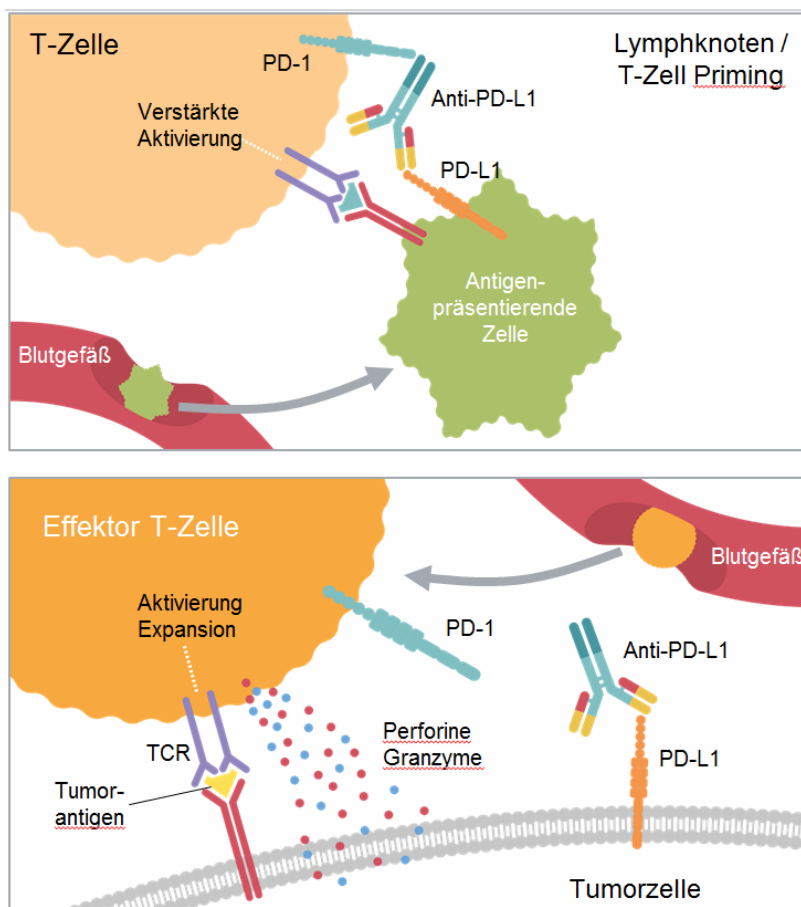


Abbildung 4: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung
PD-1: *Programmed Cell Death 1*; PD-L1: *Programmed Cell Death-Ligand 1*; TCR: T-Zell-Rezeptor

Der PD-1/PD-L1-Signalweg kann, wie erläutert, sowohl während der *Priming*-/Aktivierungsphase der T-Zellen im Lymphknoten, als auch während der Effektorphase in der Mikroumgebung des Tumors Einfluss auf die T-Zell-Aktivität nehmen [13]; wobei er jedoch vorwiegend in der Effektorphase der T-Zell-Immunantwort eine Rolle spielt [35]. 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, 36]. 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 [16]. Die PD-L1-Inhibition führt folglich zu einer Verringerung des immunsuppressiven Effekts und einer Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor [16, 37].

Tremelimumab

Tremelimumab ist ein vollständiger humaner Antikörper der Immunglobulin G2-Klasse (IgG2 κ) mit einer starken Affinität zum humanen CTLA-4-Rezeptor und einer mehr als 500-fach stärkeren Selektivität für CTLA-4 als CD28. CTLA-4 wird, wie zuvor beschrieben, während der T-Zell-Aktivierung hochreguliert und bindet auf der APC-Oberfläche an CD80- und CD86-Liganden. Dadurch wird ein hemmendes Signal ausgelöst und die CD28-vermittelte Ko-Stimulation von T-Zellen verhindert, wodurch die T-Zell-Aktivierung unterdrückt wird. Tremelimumab blockiert durch Bindung an CTLA-4 diese Vorgänge, was eine verstärkte und verlängerte Aktivierung und Expansion naiver T-Zellen wieder ermöglicht [38-40]. Ferner erfolgt ein wichtiger inhibitorischer Effekt von CTLA-4 im peripheren Gewebe über suppressive regulatorische T-Zellen, deren Anzahl in vielen Tumorgeweben stark erhöht ist. Für diesen Zelltyp ist eine hohe Oberflächenexpression von CTLA-4 charakteristisch, mittels derer sie die Aktivität von Effektor-T-Zellen im Tumorgewebe unterdrücken können. Eine Neutralisierung des CTLA-4-Proteins über eine entsprechende Immuncheckpoint-Blockade ermöglicht hier eine Aufhebung der T-Zellsuppression [41].

Platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab und Tremelimumab

Eine duale Immuncheckpoint-Blockade, die sowohl auf den PD-1- als auch auf den CTLA-4-Signalweg abzielt, bietet Potenzial die jeweilige Antitumorwirkung zu verstärken, da die Wirkmechanismen dieser Signalwege in unterschiedlichen Phasen der Immunaktivierung und an verschiedenen Stellen ansetzen [9, 10]. Die Blockade von CTLA-4 stellt das *Priming* der tumorspezifischen T-Zellen und deren Entwicklung zu Effektorzellen wieder her, die dann entsprechend in das periphere Tumorgewebe einwandern können. Im Tumorgewebe kann zudem durch die Blockade von CTLA-4 die Suppression der T-Zell-Effektorfunktion durch regulatorische T-Zellen aufgehoben werden. Die parallel erfolgende Blockade des PD-1/PD-L1-Signalweges ermöglicht wiederum potenziell synergistisch eine effektive Immunantwort und Zerstörung der Tumorzellen durch diese tumorspezifischen T-Zellen [13, 42, 43].

Die Verringerung des immunsuppressiven Effekts und die damit einhergehende Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor kann durch die Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit platinbasierten Chemotherapien weiter gesteigert werden. Die Chemotherapie verursacht eine immunogene Zerstörung der Tumorzellen, die zu einer verstärkten Freisetzung von Tumorantigenen führt [1]. Diese freigesetzten Tumorantigene können dann von dendritischen Zellen aufgenommen, verarbeitet und den T-Zellen präsentiert werden, was zu einer gesteigerten Infiltration des Tumors mit Immunzellen führen kann bzw. diese erst ermöglicht [44, 45]. Während dieser Phase wird das Ausmaß der Immunantwort gegen den Tumor bestimmt, wobei das Verhältnis von Effektor-T-Zellen und regulatorischen T-Zellen entscheidend für das Endergebnis ist. Mögliche zusätzliche Effekte platinbasierter Chemotherapie sind die Hemmung der regulatorischen T-Zellen und die Eliminierung negativer Regulatoren, wie z. B. myeloider Suppressorzellen. Es wird somit vermutet, dass insbesondere platinbasierte Chemotherapien die Entwicklung einer tumorspezifischen Immunität fördern [24, 46].

Ein weiterer Effekt, den platinbasierte Chemotherapien auf das Tumormilieu haben, ist eine verstärkte Expression von PD-L1 [33, 47]. Durch die erhöhte PD-L1-Expression wird die antitumorale T-Zell-Antwort unterdrückt. Gleichzeitig wird die Wirksamkeit gegenüber einer Anti-PD-L1-Therapie erhöht, was die Kombinationstherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab begünstigt. Auch hier konnte in frühen klinischen Studien bereits gezeigt werden, dass eine PD-1- oder PD-L1-Blockade in Kombination mit Chemotherapie eine den Einzeltherapien überlegene Antitumoraktivität hervorruft [46].

Die Kombination aus platinbasierter Chemotherapie und den Immuncheckpoint-Inhibitoren Tremelimumab (anti-CTLA-4 Antikörper) und Durvalumab (anti-PD-L1 Antikörper) hat somit eine potenziell verstärkende Wirkung auf die Aktivierung der Anti-Tumor-Immunantwort [10, 11, 48, 49].

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 Dossiers 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 Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Nein	30.01.2023	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 [50].

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.	21.09.2018
IMFINZI® in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (<i>extensive-stage small cell lung cancer</i> , ES-SCLC).	27.08.2020
IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem/nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC).	30.01.2023
IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (<i>biliary tract cancer</i> , BTC).	16.12.2022
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 [50].

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) 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. 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. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
11. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015;348(6230):56-61.
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 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.

17. Chen YM. Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(1):7-14.
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. Russick J, Joubert P-E, Gillard-Bocquet M, Torset C, Meylan M, Petitprez F, et al. Natural killer cells in the human lung tumor microenvironment display immune inhibitory functions. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2020;8(2):e001054.
26. Rao S, Gharib K, Han A. Chapter Five - Cancer Immun-surveillance by T Cells. In: Galluzzi L, Rudqvist N-P, (Hrsg.). *Int Rev Cell Mol Biol: Academic Press; 2019. S. 149-73.*
27. Linsley PS, Bradshaw J, Greene J, Peach R, Bennett KL, Mittler RS. Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement. *Immunity.* 1996;4(6):535-43.
28. De Silva P, Aiello M, Gu-Trantien C, Migliori E, Willard-Gallo K, Solinas C. Targeting CTLA-4 in cancer: Is it the ideal companion for PD-1 blockade immunotherapy combinations? *Int J Cancer.* 2021;149(1):31-41.
29. Greaves P, Gribben JG. The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood.* 2013;121(5):734-44.
30. Hodi FS. Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen-4. *Clin Cancer Res.* 2007;13(18):5238-42.
31. von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol.* 2005;6(4):338-44.
32. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 Control over Foxp3+ Regulatory T Cell Function. *Science.* 2008;322(5899):271-5.
33. 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.
34. 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.
35. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2517-9.
36. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

37. 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.
38. Comin-Anduix B, Escuin-Ordinas H, Ibarrrondo FJ. Tremelimumab: research and clinical development. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1767-76.
39. Tarhini AA. Tremelimumab: a review of development to date in solid tumors. *Immunotherapy.* 2013;5(3):215-29.
40. Ribas A, Hanson DC, Noe DA, Millham R, Guyot DJ, Bernstein SH, et al. Tremelimumab (CP-675,206), a cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 blocking monoclonal antibody in clinical development for patients with cancer. *Oncologist.* 2007;12(7):873-83.
41. Melero I, Berman DM, Aznar MA, Korman AJ, Perez Gracia JL, Haanen J. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(8):457-72.
42. Callahan Margaret K, Postow Michael A, Wolchok Jedd D. Targeting T Cell Co-receptors for Cancer Therapy. *Immunity.* 2016;44(5):1069-78.
43. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(9):4275-80.
44. Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer immunology research.* 2015;3(5):436-43.
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. Koido S, Kan S, Yoshida K, Yoshizaki S, Takakura K, Namiki Y, et al. Immunogenic modulation of cholangiocarcinoma cells by chemoimmunotherapy. *Anticancer Res.* 2014;34(11):6353-61.
48. Hu-Lieskovan S, Ribas A. New Combination Strategies Using Programmed Cell Death 1/Programmed Cell Death Ligand 1 Checkpoint Inhibitors as a Backbone. *Cancer J.* 2017;23(1):10-22.
49. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(5):273-90.
50. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar. 2023.