

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	18
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Immuneditierung: Von der Tumorelimination zur Immunevasion	9
Abbildung 2-2: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen	12
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung	13
Abbildung 2-4: Mechanismen der verstärkten Immunogenität durch PARP-Inhibition	14
Abbildung 2-5: Mechanismen der synergistischen Wirkung von PARP-Inhibition und Immuneheckpoint-Inhibition.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiengesellschaft (Aktiebolag)
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATM	Ataxia Telangectasia Mutated
ATR	Ataxia Telangiectasia und Rad3 verbunden (Ataxia Telangiectasia and Rad3 related)
BER	Basenexzisionsreparatur
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
bzw.	Beziehungsweise
CD4+	CD4+ T-Zelle
CD8+	CD8+ T-Zelle
CD	Cluster of Differentiation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DNAM1 L	DNAX Accessory Molecule-1 Ligand
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESB	Einzelstrangbruch
EU	Europäische Union
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
GIS	Genomische Instabilität
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2
HR	Homologe Rekombination
HR	Hormonrezeptor
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
ICOSL	Inducible T-cell Costimulator Ligand
IFN	Interferon
IgG1κ	Immunglobulin-G1-kappa
IL	Interleukin

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
inkl.	Inklusive
M	Makrophage
MCP-2	Monocyte Chemoattractant Protein-2
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
MIP-1 α	Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha
MMR	Mismatch-Reparatur
MSS	Stabile Mikrosatelliten (Microsatellite Stable)
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NHEJ	Nicht-homologe Endverknüpfung (Non-Homologous End Joining)
NK	Natürliche Killerzelle
NKG2D L	Natural Killer Group 2, member D Ligand
NKT	Natürliche Killer-T-Zelle
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PARPi	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase-Inhibitor
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1, PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 1, 2
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz (proficient Mismatch Repair)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SSB	Einzelstrangbruch (Single-Strand-Break)
STING	Stimulator of Interferon Genes
TCR	T-Zell-Rezeptor (T Cell Receptor)
Th1	T-Helferzelle 1
TIL	Tumorinfiltrierende Lymphozyten
TNF	Tumornekrosefaktor
u. a.	Unter anderem
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.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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:	Olaparib
Handelsname:	Lynparza®
ATC-Code:	L01XK01
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.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
- ^a	EU/1/14/959/002	100 mg	Packung mit 56 Filmtabletten (7 Blister)
- ^a	EU/1/14/959/004	150 mg	Packung mit 56 Filmtabletten (7 Blister)
13704300	EU/1/14/959/003	100 mg	Bündelpackung mit 112 Filmtabletten (2 Packungen mit 56 Filmtabletten)
13704317	EU/1/14/959/005	150 mg	Bündelpackung mit 112 Filmtabletten (2 Packungen mit 56 Filmtabletten)
a: In Deutschland nicht vermarktet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Zulassungserweiterung für den Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) in der Indikation Endometriumkarzinom: Lynparza® in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war [1].

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. Insgesamt wurden zehn Schlüsselveränderungen identifiziert, die eine Tumorentstehung auslösen und fördern können [2]. Dazu gehören u. a. die Aufrechterhaltung der Proliferationssignale, die Fähigkeit Wachstums-suppressoren auszuweichen, die Resistenz gegenüber Zelltodsignalen, die Fähigkeit zur unbegrenzten Replikation, die Induktion der Angiogenese und die Aktivierung der Invasion bzw. Metastasierung. Diesen Veränderungen liegt, neben vielfältigen Entzündungsprozessen, eine Instabilität des Genoms mit genetischen Abweichungen (z. B. Mutationen) zugrunde [2, 3]. Das Immunsystem kann aufgrund dieser Veränderungen Tumorzellen von gesunden Zellen unterscheiden und bekämpfen [4, 5]. Das Zusammenspiel zwischen Immunüberwachung und 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 Immuneditierung bezeichnet. Hierbei werden drei Phasen unterschieden: A) Elimination, B) Equilibrium und C) Evasion (Abbildung 2-1) [6].

Die **Eliminations-Phase** (Abbildung 2-1A) beschreibt die frühe Phase in der Tumorentstehung, in der durch Erkennung und Eliminierung der Tumorzellen durch das Immunsystem eine erfolgreiche Bekämpfung stattfindet [6, 7]. Hierbei nehmen antigenpräsentierende Zellen (APC) von der Tumorzelle freigesetzte Tumorantigene auf und aktivieren naive T-Zellen, die im weiteren Verlauf zu sogenannten Effektor-T-Zellen reifen [4, 8]. Effektor-T-Zellen sind nun in der Lage, das Tumorgewebe zu infiltrieren und die Zerstörung der Tumorzellen einzuleiten, indem sie lösliche Substanzen und membrangebundene Liganden sezernieren, die den programmierten Zelltod (Apoptose) der Tumorzellen auslösen [6].

Kommt es zu einer unvollständigen Eliminierung der Tumorzellen, kann die sogenannte **Equilibrium-Phase** eintreten (Abbildung 2-1B). In dieser Phase geht der Tumor in Abhängigkeit von der genetischen Instabilität entweder in einen Ruhezustand über oder entwickelt sich weiter [6, 7, 9]. Im Falle der Weiterentwicklung des Tumors entstehen durch weitere Mutationen neue Tumorzellvarianten und die Tumorerheterogenität steigt. Aufgrund des Selektionsdrucks durch das Immunsystem können vornehmlich jene Tumorzellen überleben, die einen Resistenzmechanismus gegenüber dem Immunsystem entwickelt haben [6, 7].

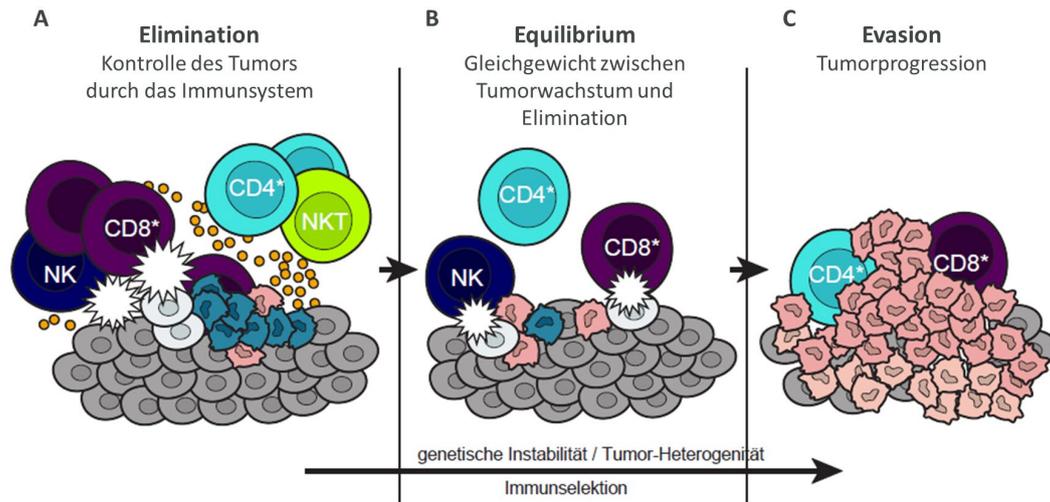


Abbildung 2-1: Immuneditierung: Von der Tumorelimination zur Immunevasion

Quelle: Modifiziert nach [6].

Petrol: sich entwickelnde Tumorzellen; Rosa: Tumorzellvarianten; Hellrosa: zusätzliche Tumorvarianten; Grau: Stroma und nicht transformierte Zellen; Orange: lösliche Substanzen wie Granzym-B und Perforin oder TNF.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der nun folgenden **Immunevasions-Phase** (Abbildung 2-1C) kommt es schließlich zur Tumorprogression [6, 7]. Um der Immunantwort zu entgehen, bedient sich der Tumor unterschiedlicher Mechanismen, wie beispielsweise der verstärkten Expression von Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) auf der Tumorzelloberfläche [5, 10]. Die Interaktion von PD-L1 mit seinem Rezeptor Programmed Cell Death 1 (PD-1) stellt einen sogenannten Immuncheckpoint dar, durch den die T-Zell-Antwort in verschiedenen Tumorarten herunterreguliert wird [10-13].

Ursächlich für die adaptive Hochregulierung der PD-L1-Expression sind u. a. erhöhte Schädigungen genomischer Desoxyribonukleinsäuren (DNA) und genetische Aberrationen, die als genomische Instabilität (GIS) zusammengefasst werden können [2, 3]. Ein erheblicher Anteil an DNA-Schäden ergibt sich aus intrazellulären Prozessen wie Fehlern bei der DNA-Replikation, Desaminierung von Nukleotiden oder der Bildung reaktiver chemischer Verbindungen wie Sauerstoffradikalen. Exogene Faktoren wie Strahlung, chemische Noxen oder Viren können ebenfalls Störungen im Erbmateriale verursachen [14]. Sowohl die genetische Instabilität des Tumors als auch die Tumorexpression von PD-L1 können als therapeutische Angriffspunkte verwendet werden [15-17].

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. Um eine Autoreaktion des Immunsystems gegen gesunde körpereigene Zellen zu verhindern, wird die T-Zell-Aktivierung durch das Zusammenspiel zahlreicher Immuncheckpoints reguliert [18, 19]. Kostimulierende 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 die Entzündungsreaktion, Zytotoxizität und Homöostase herunter [19].

Der Immuncheckpoint-Signalweg über PD-1 sowie über seine Liganden PD-L1 und Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2) stellt u. a. einen zentralen Mechanismus der T-Zell-Inhibition dar [18]. Nach Aktivierung der T-Zelle wird die Expression des Oberflächenrezeptors PD-1 hochreguliert und löst durch Bindung an einen der beiden inhibitorischen Liganden PD-L1 oder PD-L2 eine Signaltransduktion in der T-Zelle aus, die u. a. deren Aktivität negativ reguliert [15, 20]. Dabei können zum einen durch Interaktion mit PD-L1/PD-L2 auf der APC das Priming und die Aktivierung der T-Zellen im Lymphknoten negativ beeinflusst werden, zum anderen kann durch Expression von PD-L1 in der Peripherie die Funktion der Effektor-T-Zellen herunterreguliert werden [8]. Die Expression von PD-1 kann weiterhin auf natürlichen Killerzellen und B-Zellen erfolgen und hier vergleichbare inhibitorische Effekte auslösen. PD-L1 stellt einen wichtigen Regulator des Immunsystems dar, welcher die T-Zellen in ihrer Migration, Proliferation und Sekretion zytotoxischer Mediatoren (wie z. B. Interferon (IFN)- γ , Tumornekrosefaktor (TNF) α) hemmt und ihre Fähigkeit, Tumorzellen zu eliminieren, einschränkt [5, 18].

Tumoren können den PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Signalweg ausnutzen, um einer Immunantwort zu entkommen. So konnte gezeigt werden, dass PD-L1 bei vielen Tumorarten verstärkt exprimiert wird [13, 21-23]. Immunhistochemische Studien demonstrierten für das Endometriumkarzinom das höchste Expressionsniveau für PD-L1 unter den gynäkologischen Tumoren [24]. Weiterhin wurde für das Endometriumkarzinom eine Korrelation zwischen erhöhter PD-L1 Expression und dem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung gezeigt [25, 26]. Auch die Anwendung einer platinbasierten Chemotherapie führt zu einer erhöhten PD-L1 Expression in Tumorzellen sowie einer erhöhten Immuninfiltration durch tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL). Dies lässt auf eine Aktivierung dieses immunsuppressiven Mechanismus als Reaktion auf die Immunstimulation während der Chemotherapie schließen [27-29]. Dementsprechend bietet die Immunevasionsstrategie über den PD-1/PD-L1-Signalweg einen möglichen Angriffspunkt für zielgerichtete immunonkologische Therapien insbesondere als Ergänzung zu einer Chemotherapie.

Die Rolle der Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibition

In gesunden Zellen wird die genomische Integrität durch eine Vielzahl von DNA-Reparaturmechanismen gewährleistet, ohne die eine fehlerfreie Replikation der DNA nicht möglich wäre [30]:

- **Reparatur eines DNA-Einzelstrangschadens:**
 - Korrekturlesen durch DNA-Polymerase (Basenfehlpaarungsreparatur, Mismatch-Reparatur (MMR))
 - Basenexzisionsreparatur (BER)
 - Nukleotidexzisionsreparatur
- **Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen:**
 - Homologe Rekombination (HR)
 - Nicht-homologe Endverknüpfung (NHEJ)
- **Reparatur von Quervernetzungen**

An der BER, einem der Reparaturmechanismen für DNA-Einzelstrangschäden, sind PARP-Enzyme als eine große Proteinfamilie beteiligt [31, 32]. Wird ein DNA-Einzelstrangbruch (ESB) durch PARP-Proteine erkannt und lokalisiert, erfolgt die Bindung der PARP-Proteine an den DNA-Bruch und durch ihre enzymatische Aktivität die Rekrutierung von DNA-Reparaturproteinen. Nach der daraus resultierenden Chromatinmodifikation automodifizieren sich die PARP-Proteine und dissoziieren von der DNA, um den Zugang für die BER-Enzyme zu erleichtern. Im Verlauf wird eine neue korrekte Base im DNA-Strang verknüpft, womit der Einzelstrangschaden wieder behoben ist (Abbildung 2-2) [33, 34].

Die Blockade des oben beschriebenen DNA-Reparaturmechanismus durch einen PARP-Inhibitor führt im weiteren Verlauf zur Akkumulation von DNA-Schäden und zu einer erhöhten GIS. Diese kann zum Absterben der Zelle führen, wodurch die PARP-Inhibition einen Ansatz für effektive onkologische Therapien darstellt.

Inhibitoren des zuvor beschriebenen PD-1/PD-L1-Immuncheckpoint-Signalweges sowie des PARP-vermittelten DNA-Reparaturmechanismus stellen Durvalumab bzw. Olaparib dar.

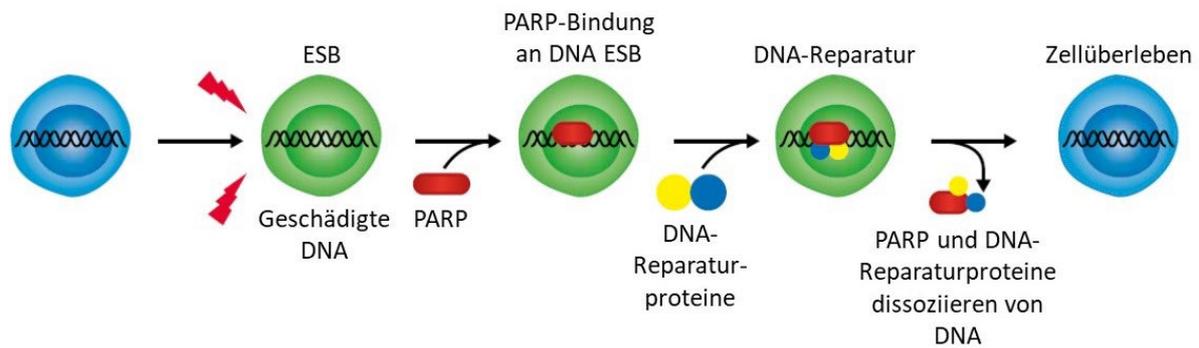


Abbildung 2-2: Funktion der PARP-Enzyme bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen

Quelle: Modifiziert nach [34].

Die PARP-Enzyme binden an DNA-ESB und rekrutieren weitere Komponenten des Einzelstrangreparaturkomplexes. Danach dissoziieren die PARP-Enzyme wieder von der DNA.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Wirkungsweise von Durvalumab

Durvalumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa (IgG1 κ)-Antikörper, der spezifisch an den Liganden PD-L1 bindet. Diese antagonistische Bindung inhibiert zum einen die Interaktion zwischen dem auf der APC exprimierten PD-L1 mit dem auf der T-Zell-Oberfläche exprimierten PD-1 während der Priming-Phase im Lymphknoten, wodurch eine verstärkte Aktivierung der T-Zelle möglich wird (Abbildung 2-3). Zum anderen verhindert die Neutralisierung von PD-L1 eine mögliche Interaktion von tumoreigenem PD-L1 mit PD-1 auf tumorspezifischen T-Zellen im Tumorgewebe, wodurch den T-Zellen eine Tumorzellerkennung und -eliminierung weiterhin ermöglicht bleibt [35]. Durvalumab greift somit in den PD-1/PD-L1 vermittelten Immunevasionsmechanismus des Tumors mit der zuvor beschriebenen dualen Signalblockade ein und ermöglicht eine Steigerung der Antitumoraktivität der Effektor-T-Zellen [36]. Die PD-L1-Inhibition führt folglich zu einer Verringerung des immunsuppressiven Effekts und einer Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor [36, 37].

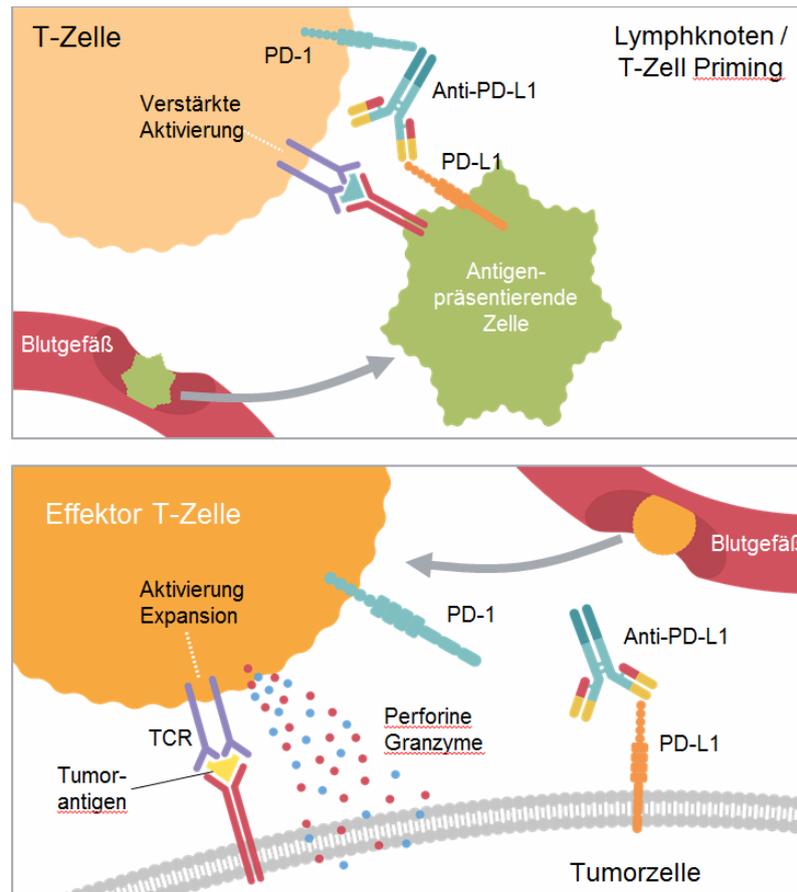


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung

Quelle: Eigene Darstellung.

Durvalumab (Anti-PD-L1) bindet an PD-L1 auf der Zelloberfläche der APC (oben) sowie von Tumorzellen (unten) und blockiert dessen Interaktion mit PD-1.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Wirkungsweise von Olaparib

Olaparib ist ein potenter selektiver Inhibitor bestimmter PARP-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3). Wenn Olaparib an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP-Enzyme bindet, verhindert es die Dissoziation des PARP-Enzymkomplexes von der DNA, wodurch die Reparatur von DNA-ESB blockiert wird. Treffen bei replizierenden Zellen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies zu Doppelstrangbrüchen und im weiteren Verlauf zur Generierung von DNA-Fragmenten [1]. Dies führt zu einem erhöhten Vorkommen an DNA-Schäden und resultiert schließlich in einer erhöhten GIS. Weiterhin führt die PARP-Inhibition zu einer Aktivierung immunologischer Signalwege. Die im Zytosol der Tumorzellen akkumulierten DNA-Fragmente aktivieren u. a. die Transkriptionsfaktoren Stimulator of Interferon Genes (STING) und Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells (NF- κ B) (Abbildung 2-4).

Dies führt zu einer vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie IFN und Interleukin (IL) 6/8 und zur Stimulation der Tumordinfiltration durch Immunzellen. Zusätzlich wird durch die Aktivierung von STING und NF- κ B die Expression von Oberflächenrezeptoren wie Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)-I auf Tumorzellen erhöht und die Erkennung von Tumorzellen durch Immunzellen verbessert [38].

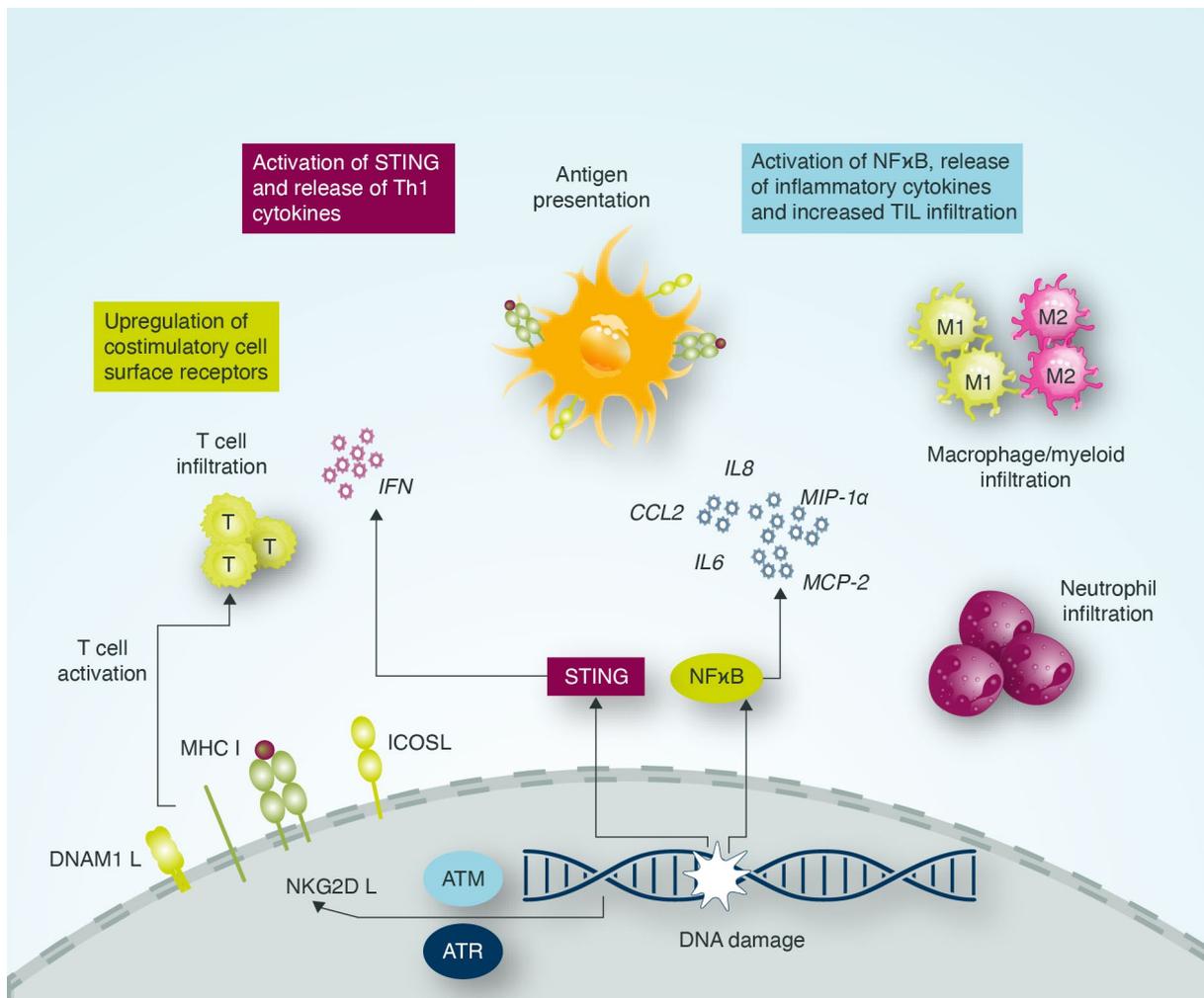


Abbildung 2-4: Mechanismen der verstärkten Immunogenität durch PARP-Inhibition

Quelle: Modifiziert nach [38].

DNA-Schäden fördern die Immunogenität durch Aktivierung der STING- und NF- κ B-Signalwege, die zur Ausschüttung proinflammatorischer Signalmoleküle und zur verstärkten Infiltration des Tumors durch Immunzellen führen. Zusätzlich wird die Expression von MHC-I und kostimulatorischen Rezeptoren auf der Tumorzelloberfläche erhöht, wodurch die Tumorzellen von T-Zellen effektiver erkannt werden können.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Kombination von Durvalumab mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Durvalumab mit Olaparib bei Tumoren mit pMMR-Status

Die Kombination von Durvalumab mit Carboplatin+Paclitaxel begründet sich in synergistischen Wirkeffekten, die eine Verringerung immunsuppressiver Effekte und damit eine Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor bewirken können. Chemotherapien können hierbei mehrere Effekte auf das Immunsystem haben. So kann es durch die Zerstörung von Tumorzellen zu einer verstärkten Freisetzung von Tumorantigenen kommen, 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 [39, 40]. Weitere Effekte sind die Hemmung regulatorischer T-Zellen und die Eliminierung negativer Regulatoren, wie z. B. myeloider Suppressorzellen. Insbesondere platinbasierte Chemotherapien fördern nachweislich die Entwicklung einer tumorspezifischen Immunogenität, indem sie die MHC-I-Expression hochregulieren, Effektor-T-Zellen zum Tumorgewebe rekrutieren und ihre zytotoxische Aktivität stimulieren [41]. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass eine Chemotherapie zu einer erhöhten PD-L1-Expression in Tumorzellen führen kann, wodurch eine Kombinationstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wie Durvalumab den therapeutischen Effekt begünstigen kann [35]. Die Kombinationstherapie bestehend aus Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie wird bereits bei verschiedenen soliden Tumoren erfolgreich eingesetzt [42-45].

Platinbasierte Wirkstoffe können zudem DNA-Schäden induzieren, die wirksam durch die Aktion von beispielsweise PARP-Enzymen repariert werden müssen. Ist dies nicht möglich, kann es zum Absterben der Zelle kommen. Die Empfindlichkeit gegenüber platinbasierter Chemotherapie ist bei verschiedenen Krebserkrankungen wie dem Ovarial- und Pankreaskarzinom prädiktiv für die Sensitivität gegenüber der PARP-Inhibition [46-48].

Auch für einen Großteil der Endometriumkarzinome besteht eine Empfindlichkeit gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie [49, 50]. Dies legt eine Übertragbarkeit des beim Ovarial- und Pankreaskarzinom beobachteten Konzeptes der Platinsensitivität bei gleichzeitiger Sensitivität für eine PARP-Inhibition auf Endometriumkarzinome nahe. Endometriumkarzinome weisen bei etwa 52,1-80,1% der Patient:innen stabile Mikrosatelliten (MSS) auf bzw. sind in der Lage DNA-Fehlpaarungen zu reparieren (Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR)) [51-54]. Für Patient:innen mit pMMR-Status stellt insbesondere die Therapie aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von der Kombination aus Durvalumab mit Olaparib eine neue Therapiealternative gegenüber der alleinigen Chemotherapie dar.

Die Inhibition von DNA-Reparaturmechanismen durch Olaparib bewirkt eine Akkumulation von DNA-Fragmenten in Tumorzellen. DNA-Schäden fördern die Immunogenität durch Aktivierung der STING- und NF- κ B-Signalwege, die zur Ausschüttung proinflammatorischer Signalmoleküle wie IFN Typ I und zur verstärkten Infiltration des Tumors durch Immunzellen führen. Zusätzlich führt die Inhibition von PARP zu einer verstärkten Präsentation neuer Antigene an der Tumorzelloberfläche, welche von APC erkannt werden und ebenfalls das Priming und die Aktivierung von Immunzellen verstärken [38, 55-57]. Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten GIS bzw. einer hohen Tumormutationslast und der Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren ist bereits klinisch belegt [58]. Durch die PARP-Inhibition kann zudem die Sekretion von immunstimulierenden Zytokinen wie TNF α und IL 6, sowie die Expression von MHC und PD-1 erhöht werden [59]. Es wird angenommen, dass dadurch die Wirksamkeit der Inhibition des Immuncheckpoints PD-1/PD-L1 durch Durvalumab synergistisch gesteigert und die Elimination von Tumorgewebe durch das Immunsystem verstärkt wird (Abbildung 2-5) [56]. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Immuncheckpoint- und PARP-Inhibition im Endometriumkarzinom konnte in der Phase-II-Studie DOMEK bereits nachgewiesen werden. Die Studienteilnehmerinnen zeigten unter der Therapie mit Durvalumab+Olaparib ein medianes Gesamtüberleben von acht Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 3,4 Monaten [60].

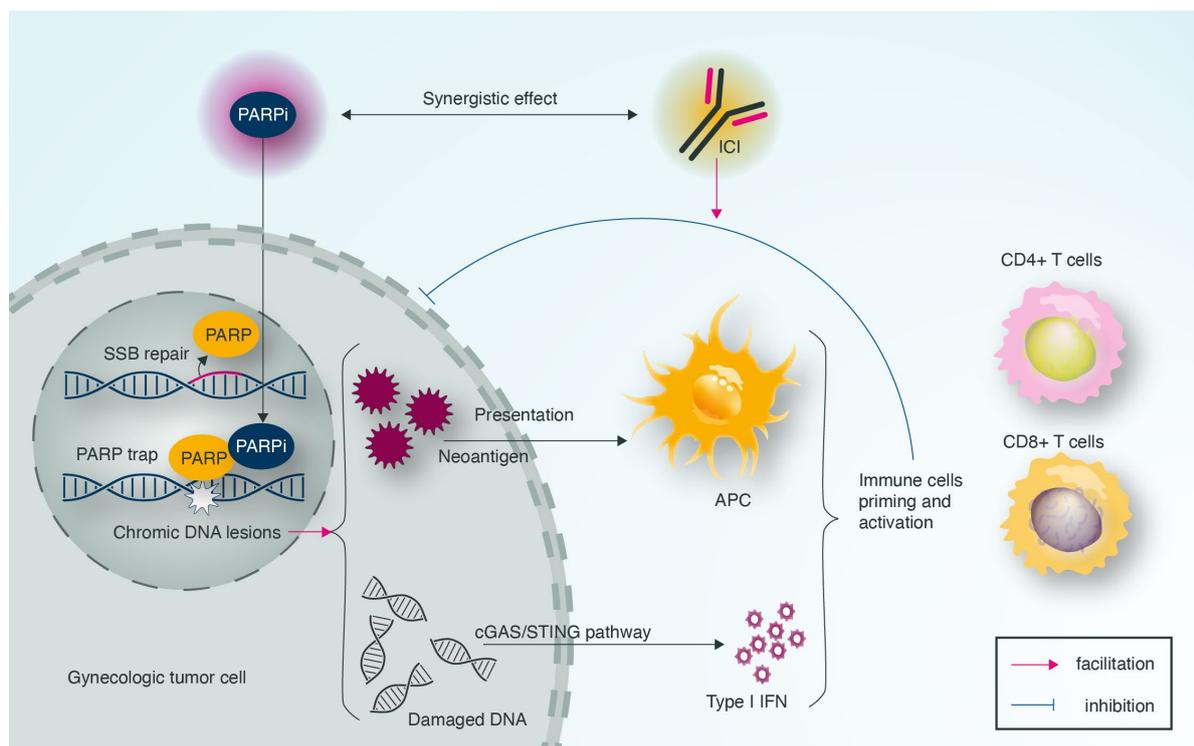


Abbildung 2-5: Mechanismen der synergistischen Wirkung von PARP-Inhibition und Immuncheckpoint-Inhibition

Quelle: Modifiziert nach [56].

Inhibition von PARP führt zu einer verstärkten Präsentation von Tumorantigenen und Aktivierung von APC, sowie zur Ausschüttung von IFN Typ I, welche ebenfalls das Priming und die Aktivierung von Immunzellen verstärken.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Neben der Zulassung für die Kombination des Immuncheckpoint-Inhibitors Durvalumab mit Carboplatin+Paclitaxel, gefolgt von einer Therapie mit Durvalumab und Olaparib auf Basis der Zulassungsstudie DUO-E liegt bis dato keine weitere Zulassung für die Kombination aus einem Immuncheckpoint- und einem PARP-Inhibitor für Patient:innen in der vorliegenden Indikation vor. Allerdings wies auch die Phase-III-Studie RUBY Part 2 ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Chemotherapie sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für Patient:innen mit pMMR/MSS nach [61]. Darüber hinaus liegen Studienergebnisse für die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Chemotherapie gefolgt von einer Immuncheckpoint-Inhibitor Monotherapie vor. Die Phase-III-Studie NRG-GY018 wies ein verlängertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Chemotherapie, unabhängig vom MMR-Status der Patientin, nach [62].

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
Lynparza® in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.	Nein	12.08.2024	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 in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation von Olaparib entnommen [1].

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Olaparib in Europa sind im EPAR enthalten. Diese sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente wurden online auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlicht.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).	08.05.2018
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1 ^a). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.	08.04.2019
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	12.06.2019
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.	03.07.2020
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.	03.11.2020

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lynparza® in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patient:innen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1 ^a).	03.11.2020
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 ^a).	02.08.2022
Lynparza® wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1 ^a).	16.12.2022
<p>a: Der Wortlaut von Abschnitt 4.2 und 5.1 kann der EPAR-Produktinformation von Olaparib (Lynparza®) entnommen werden [1].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>	

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 Informationen in Tabelle 2-4 zu weiteren Anwendungsgebieten von Olaparib entsprechen den Angaben der deutschen EPAR-Produktinformation von Olaparib [1].

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.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus stammen aus Zulassungsunterlagen der AstraZeneca AB sowie von der Internetseite der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der EPAR-Produktinformation [1] und aus während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

Informationen zum Wirkmechanismus von Durvalumab stammen aus während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

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. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Lynparza® (Olaparib). 0000.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
3. Senga SS, Grose RP. Hallmarks of cancer-the new testament. *Open Biol*. 2021;11(1):200358.
4. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
5. 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.
6. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
7. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1137-46.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. Chen YM. Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(1):7-14.
12. Bekos C, Pils D, Dekan S, Hofstetter G, Horak P, Reinthaller A, et al. PD-1 and PD-L1 expression on TILs in peritoneal metastases compared to ovarian tumor tissues and its associations with clinical outcome. *Sci Rep.* 2021;11(1):6400.
13. Dumitru A, Dobrica E-C, Croitoru A, Cretoiu SM, Gaspar BS. Focus on PD-1/PD-L1 as a Therapeutic Target in Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(20):12067.
14. Bartram CR. Genetische Grundlagen der Kanzerogenese. In: Hiddemann W, Bartram CR, editors. *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 67-127.
15. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
16. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015;348(6230):56-61.
17. Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol.* 2011;29(5):373-4.
18. 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.
19. Sharpe AH. Introduction to checkpoint inhibitors and cancer immunotherapy. *Immunol Rev.* 2017;276(1):5-8.
20. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-82.
21. Jakubowski CD, Azad NS. Immune checkpoint inhibitor therapy in biliary tract cancer (cholangiocarcinoma). *Chin Clin Oncol.* 2020;9(1):2.
22. 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).
23. 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.
24. Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:1-7.
25. Lu L, Li Y, Luo R, Xu J, Feng J, Wang M. Prognostic and Clinicopathological Role of PD-L1 in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:632.
26. Mamat Yusof MN, Chew KT, Kampan N, Abd Aziz NH, Md Zin RR, Tan GC, et al. PD-L1 Expression in Endometrial Cancer and Its Association with Clinicopathological Features: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(16).
27. 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.
28. 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.
29. 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.

30. Toss A, Cortesi L. Molecular mechanisms of PARP inhibitors in BRCA-related ovarian cancer. *Journal of Cancer Science & Therapy*. 2013;5(11):409-16.
31. De Vos M, Schreiber V, Dantzer F. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(2):137-46.
32. Javle M, Curtin NJ. The role of PARP in DNA repair and its therapeutic exploitation. *Br J Cancer*. 2011;105(8):1114-22.
33. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. PARP inhibitors: the race is on. *Br J Cancer*. 2016;114(7):713-5.
34. Dziadkowiec KN, Gąsiorowska E, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. *Prz Menopauzalny*. 2016;15(4):215-9.
35. 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.
36. 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.
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. Stewart RA, Pilié PG, Yap TA. Development of PARP and Immune-Checkpoint Inhibitor Combinations. *Cancer Res*. 2018;78(24):6717-25.
39. Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(5):436-43.
40. Swart M, Verbrugge I, Beltman JB. Combination Approaches with Immune-Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2016;6:233.
41. de Biasi AR, Villena-Vargas J, Adusumilli PS. Cisplatin-induced antitumor immunomodulation: a review of preclinical and clinical evidence. *Clin Cancer Res*. 2014;20(21):5384-91.
42. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):51-65.
43. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2022;41(6):1213-27.
44. Schmid P, Im S-A, Armstrong A, Park YH, Chung W-P, Nowecki Z, et al. BEGONIA: Phase 1b/2 study of durvalumab (D) combinations in locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) - Initial results from arm 1, d+paclitaxel (P), and arm 6, d+trastuzumab deruxtecan (T-DXd). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):1023.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

45. Harter P, Trillsch F, Okamoto A, Reuss A, Kim J-W, Rubio-Pérez MJ, et al. Durvalumab with paclitaxel/carboplatin (PC) and bevacizumab (bev), followed by maintenance durvalumab, bev, and olaparib in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) without a tumor BRCA1/2 mutation (non-tBRCAm): Results from the randomized, placebo (pbo)-controlled phase III DUO-O trial.: ASCO 2023.
46. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-64.
47. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10106):1949-61.
48. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):244-50.
49. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3841-50.
50. Aghajanian C, Filiaci V, Dizon DS, Carlson JW, Powell MA, Secord AA, et al. A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;150(2):274-81.
51. Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee J-Y, Pepin JT, Sundborg M, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;10.1200/JCO.23.02132.
52. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, AWMF Registernummer: 032-034OL. 2024.
53. Pauly N, Baert T, Schmutzler R, du Bois A, Schneider S, Rhiem K, et al. Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: the KEM experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(4):975-84.
54. Fountzilias E, Kotoula V, Pentheroudakis G, Manousou K, Polychronidou G, Vrettou E, et al. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. *ESMO Open.* 2019;4(2):e000474.
55. Maiorano BA, Maiorano MFP, Cormio G, Maglione A, Lorusso D, Maiello E. How Immunotherapy Modified the Therapeutic Scenario of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol.* 2022;12:844801.
56. Li T, Wang X, Qin S, Chen B, Yi M, Zhou J. Targeting PARP for the optimal immunotherapy efficiency in gynecologic malignancies. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023;162:114712.
57. Miller RE, Lewis AJ, Powell ME. PARP inhibitors and immunotherapy in ovarian and endometrial cancers. *Br J Radiol.* 2021;94(1128):20210002.

58. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(10):1353-65.
59. Ding L, Kim HJ, Wang Q, Kearns M, Jiang T, Ohlson CE, et al. PARP Inhibition Elicits STING-Dependent Antitumor Immunity in Brca1-Deficient Ovarian Cancer. *Cell Rep*. 2018;25(11):2972-80.e5.
60. Post CCB, Westermann AM, Boere IA, Witteveen PO, Ottevanger PB, Sonke GS, et al. Efficacy and safety of durvalumab with olaparib in metastatic or recurrent endometrial cancer (phase II DOMEK trial). *Gynecol Oncol*. 2022;165(2):223-9.
61. GlaxoSmithKline. Jemperli (dostarlimab) plus Zejula (niraparib) combination significantly improved progression-free survival in primary advanced or recurrent endometrial cancer in RUBY Part 2 Phase III trial 2023 [24.06.2024]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/jemperli-plus-zejula-combination-significantly-improved-progression-free-survival-in-endometrial-cancer-phase-iii-trial/>.
62. Merck & Co. Inc. Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) Plus Chemotherapy Met Primary Endpoint of Progression-Free Survival (PFS) as First-Line Therapy for Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma 2023 [04.07.2024]. Available from: <https://www.merck.com/news/mercks-keytruda-pembrolizumab-plus-chemotherapy-met-primary-endpoint-of-progression-free-survival-pfs-as-first-line-therapy-for-advanced-or-recurrent-endometrial-carcinoma/>.