

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: 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	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	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Immuneditierung: Von der Tumorelimination zur Immunevasion	9
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiengesellschaft (Aktiebolag)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTC	Biliärer Tumor (Biliary Tract Cancer)
bzw.	Beziehungsweise
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (deficient Mismatch Repair)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ES	Fortgeschrittenes Stadium (Extensive-Stage)
EU	Europäische Union
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2
IFN	Interferon
IgG1 κ	Immunglobulin-G1-kappa
inkl.	Inklusive
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter
MMR	Mismatch-Reparatur
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability High)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
STING	Stimulator of Interferon Genes
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:	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.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13929401	EU/1/18/1322/001	50 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche (enthält 10 ml Konzentrat entsprechend 500 mg)
13929223	EU/1/18/1322/002	50 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche (enthält 2,4 ml Konzentrat entsprechend 120 mg)
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 Durvalumab (IMFINZI®) in der Indikation Endometriumkarzinom: IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) [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].

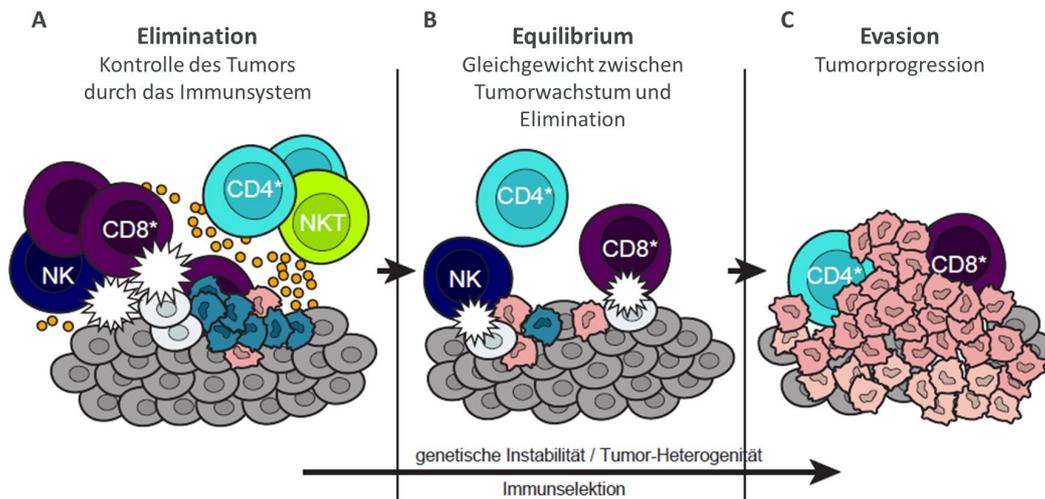


Abbildung 2-1: Immuneditierung: Von der Tumorelimination zur Immunevasion

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].

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 [14, 15]. 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 [15].

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 [14]. 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 [16, 17]. 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, 14].

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, 18-20]. Immunhistochemische Studien demonstrierten für das Endometriumkarzinom das höchste Expressionsniveau für PD-L1 unter den gynäkologischen Tumoren [21]. Weiterhin wurde für das Endometriumkarzinom eine Korrelation zwischen erhöhter PD-L1-Expression und dem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung gezeigt [22, 23]. 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 [24-26]. Dementsprechend bietet die Immunevasionsstrategie über den PD-1/PD-L1-Signalweg einen möglichen Angriffspunkt für zielgerichtete immunonkologische Therapien insbesondere als Ergänzung zu einer Chemotherapie.

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 2-2). 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 [27]. 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 [28]. Die PD-L1-Inhibition führt folglich zu einer Verringerung des immunsuppressiven Effekts und einer Steigerung der Immunreaktion gegen den Tumor [28, 29].

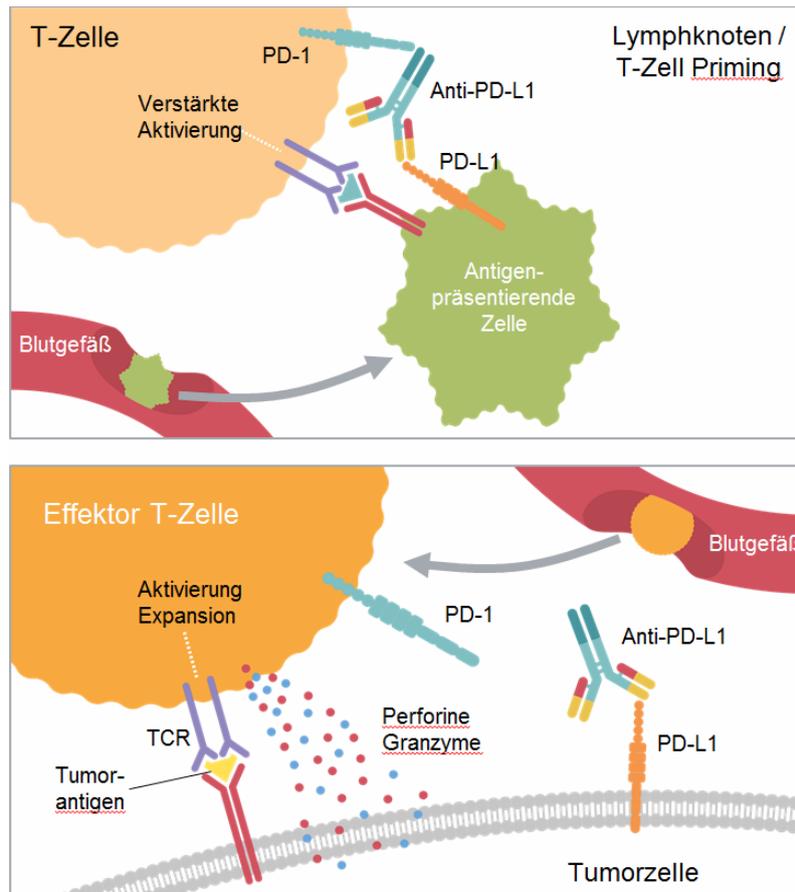


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Durvalumab: PD-L1-Blockade und T-Zell-Aktivierung

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.

Kombination von Durvalumab mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Durvalumab-Monotherapie bei Tumoren mit dMMR-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 [30, 31]. 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 Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)-I-Expression hochregulieren, Effektor-T-Zellen zum Tumorgewebe rekrutieren und ihre zytotoxische Aktivität stimulieren [32].

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 [27]. Die Kombinationstherapie bestehend aus Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie wird bereits bei verschiedenen soliden Tumoren erfolgreich eingesetzt [33-36].

Endometriumkarzinome weisen bei etwa 19,9-47,9% der Patient:innen eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) auf bzw. sind aufgrund einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) nur vermindert in der Lage DNA-Fehlpaarungen zu reparieren [37-40]. Das Mismatch-Reparatur (MMR)-System erkennt in erster Linie DNA-Fehlpaarungen sowie Insertions- oder Deletionsschleifen, was zu einem Einzelstrangsschnitt führt, gefolgt von einer DNA-Reparatur durch Polymerase-, Nuklease- und Ligaseenzyme [41]. Das Fehlen eines spezifischen DNA-Reparaturmechanismus kann zu Mutationen oder chromosomalen Umlagerungen führen, die die genomische Instabilität und das Fortschreiten von Tumoren fördern. Defekte DNA-Reparaturmechanismen können verschiedene Auswirkungen auf das Immunsystem bei Krebserkrankungen haben. Dazu zählen beispielsweise eine erhöhte Aktivierung des Stimulator of Interferon Genes (STING)-Signalweges und die Verbesserung der Tumorerkennung durch das adaptive Immunsystem, wobei hypermutierte Tumoren mehr Neoantigene und TIL zeigen, die wiederum PD-1/PD-L1 überexprimieren [42-44]. Auf Grundlage klinischer Studien gelten etwa 50% der Endometriumkarzinome als PD-L1-positiv [45-47]. Die MMR-Defizienz der Tumoren gilt daher als prognostisch für das Ansprechen auf eine PD-1-/PD-L1-Blockade, was die Hypothese stützt, dass diese Tumoren einen großen Anteil an mutierten Neo-Antigenen aufweisen, die die Tumoren für Immuncheckpoint-Inhibitoren sensibilisieren [48].

Neben der Zulassung auf Basis der Studie DUO-E liegt für die vorliegend relevante Population auch eine Zulassung auf Basis der Studie RUBY Part 1 für Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) vor [49]. Des Weiteren wies auch die Phase-III-Studie NRG-GY018 für die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Chemotherapie gefolgt von einer Immuncheckpoint-Inhibitor Monotherapie ein verlängertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Chemotherapie, unabhängig vom MMR-Status der Patientin, nach [50].

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 Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI [®] als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).	Nein	26.07.2024	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 Durvalumab entnommen [1].

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Durvalumab 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
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 ^a).	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 (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).	27.08.2020
IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).	16.12.2022
IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	30.01.2023
IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.	30.01.2023
IMFINZI® als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	15.11.2023
IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).	26.07.2024
a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der EPAR-Produktinformation von Durvalumab (IMFINZI®) entnommen werden [1]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Durvalumab (IMFINZI®) entsprechen den Angaben der deutschen EPAR-Produktinformation von Durvalumab [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 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 IMFINZI® (Durvalumab). 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. 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.
15. Sharpe AH. Introduction to checkpoint inhibitors and cancer immunotherapy. *Immunol Rev*. 2017;276(1):5-8.
16. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
17. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-82.
18. Jakubowski CD, Azad NS. Immune checkpoint inhibitor therapy in biliary tract cancer (cholangiocarcinoma). *Chin Clin Oncol*. 2020;9(1):2.
19. 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).
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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).
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med.* 2015;21(1):24-33.
30. Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(5):436-43.
31. Swart M, Verbrugge I, Beltman JB. Combination Approaches with Immune-Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Front Oncol.* 2016;6:233.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. Fountzilas 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.
41. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(5):335-46.
42. Jiang M, Jia K, Wang L, Li W, Chen B, Liu Y, et al. Alterations of DNA damage response pathway: Biomarker and therapeutic strategy for cancer immunotherapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2021;11(10):2983-94.
43. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, Ritterhouse LL, Watkins JC, Rodig S, et al. Association of Polymerase e-Mutated and Microsatellite-Unstable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1319-23.
44. Asaka S, Yen TT, Wang TL, Shih IM, Gaillard S. T cell-inflamed phenotype and increased Foxp3 expression in infiltrating T-cells of mismatch-repair deficient endometrial cancers. *Mod Pathol.* 2019;32(4):576-84.
45. Fleming GF, Emens LA, Eder JP, Hamilton EP, Liu JF, Liu B, et al. Clinical activity, safety and biomarker results from a phase Ia study of atezolizumab (atezo) in advanced/recurrent endometrial cancer (rEC) 2017 [04.07.2024]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5585.
46. Makker V, Cohn AL, Taylor MH, Minoshima Y, Kato Y, Dairiki R, et al. Biomarker results and preclinical rationale for combination lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma 2018 [04.07.2024]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5597.
47. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2535-41.
48. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-13.
49. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Dezember 2023]. 2023.
50. 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/>.