

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.08.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 7 |
| 1.1 Administrative Informationen | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 13 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 23 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 27 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 29 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Studie DUO-E für Patientinnen mit pMMR-Status (Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation)) | 13 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 21 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 25 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 26 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 27 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 28 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AB | Aktiengesellschaft (Aktiebolag) |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| AUC | Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve) |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| BRCA1, BRCA2 | Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2 |
| bzw. | Beziehungsweise |
| CTCAE | Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events) |
| CTx | Carboplatin+Paclitaxel |
| CYP | Cytochrom P450 Gruppe |
| DCO | Datenschnitt (Data Cut-Off) |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 |
| EORTC QLQ-EN24 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer Module |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EQ-5D-5L | European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FIGO | Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ggf. | Gegebenenfalls |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GM | Deutsche Modifikation (German Modification) |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| HER2 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) |
| HR | Hazard Ratio |
| HR | Hormonrezeptor |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| HRD | Homologe Rekombinations-Defizienz |
| ICD | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| inkl. | Inklusive |
| KI | Konfidenzintervall |
| mCRPC | Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer) |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| mg | Milligramm |
| MMR | Mismatch-Reparatur |
| N | Anzahl analysierter Patientinnen |
| n | Anzahl Patientinnen mit Ereignis |
| NC | Nicht berechenbar (Not Calculated) bzw. keine Konvergenz (No Convergence) |
| NE | Nicht auswertbar (Not Estimable) |
| o. g. | Oben genannt |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival) |
| PGIC | Patient Global Impression of Change |
| PGIS | Patient Global Impression of Severity |
| pMMR | Mismatch-Reparatur-Profizienz (proficient Mismatch Repair) |
| PT | Preferred Term nach MedDRA |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SE | Schweden |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TDT | Zeit bis zum Behandlungsabbruch |
| TFST | Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy) |
| TSST | Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy) |
| u. a. | Unter anderem |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| vs. | Versus |
| z. B. | Zum Beispiel |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis 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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|---|--------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca GmbH |
| Anschrift: | Friesenweg 26 22763 Hamburg |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|---|----------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca AB |
| Anschrift: | SE-151 85 Södertälje Schweden |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| Wirkstoff: | Olaparib |
| Handelsname: | Lynparza® |
| ATC-Code: | L01XK01 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 35642 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 13704300 13704317 |
| ICD-10-GM-Code | C54-C55 |
| Alpha-ID | I27787, I104505, I80446, I27788, I80455, I127786, I128971, I134271 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | 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. | 12.08.2024 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: 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 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|--|
| 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 Platinbasierten 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 (mCRPC) 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 |
| Lynparza® in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) | Carboplatin+Paclitaxel ^c |
| | Teilpopulation 2 | Carboplatin+Paclitaxel ^c <u>Pembrolizumab+Lenvatinib^d</u> |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
c: Der G-BA legte für die gesamte Zielpopulation gemäß AWG Carboplatin+Paclitaxel als zVT fest.
d: Die AstraZeneca GmbH teilt die gesamte Zielpopulation in zwei Teilpopulationen auf. Für Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) folgt sie der Festlegung der zVT des G-BA. Für Teilpopulation 2 stimmt die AstraZeneca GmbH der durch den G-BA festgelegten zVT nicht zu und benennt stattdessen Pembrolizumab+Lenvatinib (siehe nachfolgenden Abschnitt).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 25.04.2024 (Beratungsanforderung 2024-B-044) wurde für Olaparib im o. g. Anwendungsgebiet (AWG) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die AstraZeneca GmbH stimmt dem G-BA zu, dass für Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie¹ infrage kommen, Carboplatin+Paclitaxel als sachgerechte zVT im AWG anzusehen ist. Diese Gruppe umfasst alle Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung sowie einen Teil der vom AWG umfassten Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung (im Weiteren auch „Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation)“ genannt).

Darüber hinaus sind vom AWG jedoch auch Patientinnen umfasst, für die im Rezidiv eine Reinduktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht in Betracht kommt, z. B. weil sie in einem Zeitraum von weniger als sechs Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie rezidivieren. Diese Gruppe umfasst alle übrigen Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung im AWG und wird von der Studie DUO-E nicht abgebildet (im Folgenden „Teilpopulation 2“ genannt). Gemäß S3-Leitlinie wird für Patientinnen mit pMMR-Status in der Rezidivsituation mit Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie neben einer Chemotherapie mit Carboplatin+Paclitaxel die seit dem 15.11.2021 zugelassene Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib empfohlen. Der patientenrelevante Nutzen der Wirkstoffkombination im AWG wurde bereits durch den G-BA festgestellt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im AWG entsprechend den Ausführungen des G-BA darüber hinaus nicht in Betracht. In der Gesamtschau stellt Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im AWG eine sachgerechte zVT-Option dar.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Olaparib in Kombination mit Durvalumab als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel nicht progredient war, gegenüber der zVT für Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen (Teilpopulation 1), zieht die AstraZeneca GmbH die Daten der Studie DUO-E heran.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens des o. g. Therapieregimes für Patientinnen, welche mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 2), liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor.

¹ Die Bezeichnung „alleinige Chemotherapie“ meint dabei stets eine Chemotherapie bestehend aus Carboplatin+Paclitaxel. Patientinnen, welche für eine alleinige Chemotherapie infrage kommen, können zugleich auch für eine Therapie bestehend aus Carboplatin+Paclitaxel in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor infrage kommen. Patientinnen, welche hingegen nicht für eine alleinige Chemotherapie infrage kommen, können dennoch für eine Therapie bestehend aus Carboplatin+Paclitaxel in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor infrage kommen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens auf Basis patienten-relevanter Endpunkte der Studie DUO-E für Patientinnen mit pMMR-Status (Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation))

| Nutzen-dimension/ Endpunkt | Durvalumab+CTx+ Olaparib | | CTx | | Durvalumab+ CTx+Olaparib vs. CTx | Wahrschein- lichkeit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens | |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|
| | N ^a /n ^b (%) | Median in Monaten [95%-KI] | N ^a /n ^b (%) | Median in Monaten [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | | |
| Mortalität | | | | | | | |
| Gesamtüberleben | | | | | | | |
| <i>Gesamtpopulation</i> | 191/46 (24,1) | NE [NE; NE] | 192/64 (33,3) | 25,9 [25,1; NE] | HR: 0,68 [0,46; 0,99] 0,0440 | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen | |
| <i>Patientinnen mit neu dia- gnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn</i> | 92/21 (22,8) | NE [NE; NE] | 91/38 (41,8) | 25,1 [17,4; NE] | HR: 0,45 [0,26; 0,77] 0,0030 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen | |
| Morbidität | | | | | | | |
| PFS | 191/108 (56,5) | 15,0 [12,4; 18,0] | 192/148 (77,1) | 9,7 [9,2; 10,1] | HR: 0,57 [0,44; 0,73] <0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen | |
| Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome | | | | | | | |
| <i>Fatigue</i> | 191/127 (66,5) | 1,3 [0,8; 1,4] | 192/122 (63,5) | 1,4 [1,3; 2,0] | HR: 0,98 [0,76; 1,26] 0,8589 | | |
| <i>Übelkeit und Erbrechen</i> | 191/110 (57,6) | 2,8 [2,2; 3,5] | 192/81 (42,2) | 6,0 [3,6; 9,6] | HR: 1,60 [1,20; 2,15] 0,0016 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension/ Endpunkt | Durvalumab+CTx+ Olaparib | | CTx | | Durvalumab+ CTx+Olaparib vs. CTx | Wahrschein- lichkeit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| | N ^a /n ^b (%) | Median in Monaten [95%-KI] | N ^a /n ^b (%) | Median in Monaten [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| <i>Schmerzen</i> | 191/98 (51,3) | 3,5 [2,1; 6,0] | 192/100 (52,1) | 2,8 [2,1; 4,1] | HR: 0,81 [0,61; 1,08] 0,1529 | |
| <i>Dyspnoe</i> | 191/103 (53,9) | 2,9 [2,1; 4,2] | 192/81 (42,2) | 4,2 [3,4; 8,7] | HR: 1,37 [1,02; 1,84] 0,0365 | |
| <i>Schlaflosigkeit</i> | 191/78 (40,8) | 5,1 [3,4;17,0] | 192/71 (37,0) | 9,0 [3,5;15,1] | HR: 1,05 [0,76; 1,46] 0,7444 | |
| <i>Appetitverlust</i> | 191/110 (57,6) | 3,4 [2,7; 4,2] | 192/73 (38,0) | 7,7 [4,1;14,4] | HR: 1,74 [1,29; 2,35] 0,0003 | |
| <i>Verstopfung</i> | 191/97 (50,8) | 3,5 [2,1; 6,0] | 192/68 (35,4) | 9,7 [3,5; NE] | HR: 1,52 [1,12; 2,09] 0,0083 | |
| <i>Diarrhö</i> | 191/80 (41,9) | 6,1 [4,1;12,5] | 192/79 (41,1) | 5,1 [3,5; 8,8] | HR: 0,93 [0,68; 1,28] 0,6565 | |
| <i>Finanzielle Schwierigkeiten</i> | 191/74 (38,7) | 10,5 [4,3;20,7] | 192/58 (30,2) | 17,9 [9,8; NE] | HR: 1,27 [0,90; 1,80] 0,1732 | |
| EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen und Einzelsymptome | | | | | | |
| <i>Lymphödem</i> | 191/115 (60,2) | 2,0 [1,4; 2,2] | 192/101 (52,6) | 2,1 [1,5; 2,9] | HR: 1,33 [1,01; 1,74] 0,0509 | |
| <i>Urologische Symptome</i> | 191/73 (38,2) | 7,0 [4,1;14,2] | 192/66 (34,4) | 9,6 [6,0; NE] | HR: 1,13 [0,81; 1,58] 0,4816 | |
| <i>Gastrointestinale Symptome</i> | 191/78 (40,8) | 4,2 [2,8;13,3] | 192/66 (34,4) | 9,6 [6,8; 18,2] | HR: 1,33 [0,95; 1,85] 0,0942 | |
| <i>Eingeschränkte Körperwahr- nehmung</i> | 191/117 (61,3) | 1,4 [1,0; 1,5] | 192/100 (52,1) | 1,4 [1,4; 2,1] | HR: 1,27 [0,97; 1,67] 0,0804 | |
| <i>Sexuelle/vaginale Probleme</i> | 191/11 (5,8) | 2,8 [0,8; 8,8] | 192/7 (3,6) | 1,4 [0,7; 5,1] | HR: 0,52 [0,15; 1,75] 0,3168 | |
| <i>Rücken- und Beckenschmerzen</i> | 191/63 (33,0) | 15,1 [7,8; NE] | 192/63 (32,8) | 10,5 [6,9; 17,9] | HR: 1,02 [0,71; 1,45] 0,9289 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension/ Endpunkt | Durvalumab+CTx+ Olaparib | | CTx | | Durvalumab+ CTx+Olaparib vs. CTx | Wahrschein- lichkeit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|
| | N ^a /n ^b (%) | Median in Monaten [95%-KI] | N ^a /n ^b (%) | Median in Monaten [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | | |
| <i>Kribbeln/Taub- heitsgefühl</i> | 191/120 (62,8) | 1,4 [0,8; 1,4] | 192/117 (60,9) | 1,4 [0,9; 1,4] | HR: 0,94 [0,72; 1,22] 0,6050 | | |
| <i>Muskulärer Schmerz</i> | 191/110 (57,6) | 2,1 [1,4; 2,8] | 192/109 (56,8) | 1,9 [1,4; 2,2] | HR: 0,86 [0,66; 1,13] 0,2723 | | |
| <i>Haarausfall</i> | 191/148 (77,5) | 0,7 [NE; NE] | 192/141 (73,4) | 0,7 [NE; NE] | HR: 1,03 [0,81; 1,30] 0,8269 | | |
| <i>Geschmacks- veränderung</i> | 191/118 (61,8) | 1,4 [1,4; 2,2] | 192/87 (45,3) | 2,1 [1,4; 4,2] | HR: 1,55 [1,17; 2,06] 0,0026 | | |
| EQ-5D-5L VAS | | | | | | | |
| <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> | 191/80 (41,9) | 4,1 [3,4; 9,7] | 192/69 (35,9) | 8,7 [4,2; 16,1] | HR: 1,19 [0,86; 1,65] 0,2816 | | |
| PGIS | | | | | | | |
| <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> | 191/101 (52,9) | 2,0 [1,4; 2,7] | 192/89 (46,4) | 2,8 [1,6; 4,2] | HR: 1,14 [0,86; 1,52] 0,3980 | | |
| PGIC | | | | | | | |
| <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> | 191/34 (17,8) | NE [NE; NE] | 192/29 (15,1) | NE [NE; NE] | HR: 1,20 [0,73; 1,98] 0,4716 | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen | | | | | | | |
| <i>Allgemeine Lebensqualität/ Gesundheits- zustand</i> | 191/96 (50,3) | 3,5 [2,7; 5,1] | 192/97 (50,5) | 3,4 [2,1; 4,2] | HR: 0,94 [0,71; 1,25] 0,7069 | Zusatznutzen nicht belegt | |
| <i>Körperfunktion</i> | 191/103 (53,9) | 2,8 [2,2; 3,5] | 192/98 (51,0) | 2,9 [2,1; 3,6] | HR: 0,96 [0,73; 1,27] 0,8117 | | |
| <i>Rollenfunktion</i> | 191/116 (60,7) | 2,1 [1,4; 2,7] | 192/115 (59,9) | 1,6 [1,4; 2,1] | HR: 0,92 [0,71; 1,20] 0,5570 | | |
| <i>Emotionale Funktion</i> | 191/77 (40,3) | 6,0 [3,5; 13,4] | 192/61 (31,8) | 15,2 [7,1; NE] | HR: 1,24 [0,89; 1,74] 0,2092 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension/ Endpunkt | Durvalumab+CTx+ Olaparib | | CTx | | Durvalumab+ CTx+Olaparib vs. CTx | Wahrschein- lichkeit und Ausmaß eines Zusatz- nutzens | |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|
| | N ^a /n ^b (%) | Median in Monaten [95%-KI] | N ^a /n ^b (%) | Median in Monaten [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | | |
| <i>Kognitive Funktion</i> | 191/111 (58,1) | 2,7 [2,1; 2,9] | 192/94 (49,0) | 3,4 [2,2; 4,3] | HR: 1,23 [0,93; 1,62] 0,1530 | | |
| <i>Soziale Funktion</i> | 191/107 (56,0) | 2,2 [1,6; 2,9] | 192/92 (47,9) | 2,8 [2,1; 3,6] | HR: 1,17 [0,88; 1,55] 0,2876 | | |
| EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen | | | | | | | |
| <i>Sexuelles Interesse</i> | 191/36 (18,8) | NE [NE; NE] | 192/34 (17,7) | NE [NE; NE] | HR: 1,01 [0,63; 1,62] 0,9833 | | |
| <i>Sexuelle Aktivität</i> | 191/25 (13,1) | NE [NE; NE] | 192/33 (17,2) | NE [NE; NE] | HR: 0,68 [0,40; 1,14] 0,1470 | | |
| <i>Sexuelles Vergnügen</i> | 191/3 (1,6) | NE [NE; NE] | 192/0 (0,0) | NE [NE; NE] | HR: NC [NC; NC] NC | | |
| Sicherheit | | | | | | | |
| UE | 191/190 (99,5) | 0,1 [0,1; 0,1] | 190/190 (100) | 0,1 [0,1; 0,1] | HR: 0,95 [0,78; 1,17] 0,7272 | Zusatznutzen nicht belegt | |
| Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3) | 191/129 (67,5) | 3,4 [2,3; 6,2] | 190/105 (55,3) | 5,3 [3,1; 12,2] | HR: 1,26 [0,98; 1,64] 0,0751 | | |
| SUE | 191/70 (36,6) | NE [NE; NE] | 190/59 (31,1) | NE [NE; NE] | HR: 1,12 [0,79; 1,59] 0,5168 | | |
| Therapieabbrüche aufgrund von UE | 191/50 (26,2) | NE [NE; NE] | 190/37 (19,5) | NE [NE; NE] | HR: 1,25 [0,82; 1,93] 0,2981 | | |
| UESI | 191/128 (67,0) | 3,7 [2,1; 5,5] | 190/102 (53,7) | 5,8 [3,5; NE] | HR: 1,34 [1,03; 1,74] 0,0280 | | |
| Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1) für alle Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Daten des FDA-geforderten Datenschnitts zu der Nutzendimension Mortalität werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. | | | | | | | |
| FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023 für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit. Die Daten des DCO1 zu der Nutzendimension Sicherheit werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. | | | | | | | |
| a: Anzahl analysierter Patientinnen. | | | | | | | |
| b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis. | | | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Folgenden wird der Zusatznutzen für Patientinnen der Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) je Endpunkt bewertet.

Für Patientinnen der Teilpopulation 2 liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von grundlegender Bedeutung für Patient:innen. Darüber hinaus wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen und ist unbestritten von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Für Patientinnen mit pMMR-Status zeigte sich bei Behandlung mit Durvalumab+CTx+Olaparib ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,68 [0,46; 0,99]; p=0,0440). Das Sterberisiko wurde hierbei im Vergleich zur zVT um 32% reduziert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 24,1% der Patientinnen im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm und 33,3% der Patientinnen im CTx-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde im Interventionsarm nicht erreicht und betrug für den CTx-Arm 25,9 Monate.

Hinsichtlich des Merkmals „Krankheitsstatus“ zu Studienbeginn, dem aufgrund seiner prognostischen und therapeutischen Relevanz eine klinische Relevanz zugesprochen wird, ergab sich eine Effektmodifikation.

In der Subgruppe der neu diagnostizierten Patientinnen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib (HR [95%-KI]: 0,45 [0,26; 0,77]; p=0,0030). Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab+CTx+Olaparib im Vergleich zur zVT um 55% verringert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 22,8% der Patientinnen im Interventionsarm und 41,8% der Patientinnen im CTx-Arm verstorben. Das mediane Überleben wurde im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm nicht erreicht und betrug für den CTx-Arm 25,1 Monate.

Fazit Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität zeigte sich für die Gesamtheit der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und pMMR-Status, insbesondere aber für die Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn, ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil. Für die Gesamtpopulation ergibt sich hierbei ein geringer, für die Subgruppe mit neu diagnostizierter Erkrankung sogar ein erheblicher Überlebensvorteil. In der Gesamtschau ergibt sich für die Gesamtpopulation ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx+Olaparib im Vergleich zur zVT.

Morbidität

Fortschreiten der Erkrankung

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt für alle Patient:innen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, mit dem eine Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einhergehen kann.

Für das progressionsfreie Überleben (PFS) lag für Patientinnen mit pMMR-Status ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib im Vergleich zur zVT vor (HR [95%-KI]: 0,57 [0,44; 0,73]; $p < 0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod um 43%. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde bei 77,1% der Patientinnen im CTx-Arm ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod festgestellt, während dies im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm lediglich 56,5% der Patientinnen betraf. Für Patientinnen im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm betrug das mediane PFS 15,0 Monate, wohingegen dieses für Patientinnen im Vergleichsarm bereits nach 9,7 Monaten erreicht wurde.

Die klinisch relevanten Ergebnisse zum PFS werden gestützt durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib im Vergleich zur zVT in den supportiven Analysen zum PFS2 sowie zu Folgetherapien (Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)) und zum Behandlungsabbruch (TDT). Für das PFS2 ergab sich eine klinisch relevante Risikoreduktion um 34%. Die mediane TFST bzw. TSST betrug im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm 19,1 Monate (TFST) bzw. wurde nicht erreicht (TSST) und im CTx-Arm 11,7 Monate (TFST) bzw. 25,1 Monate (TSST). Die mediane TDT wurde unter Durvalumab+CTx+Olaparib im Vergleich zur zVT um 4,1 Monate verlängert. Alle Ergebnisse zu den supportiven Endpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt.

Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Krankheitssymptome werden von Patient:innen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patient:innen auf physischer und psychischer Ebene und können eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität bedeuten. Die Verzögerung der Verschlechterung tumorassoziierter Symptome stellt ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patientinnen zu lindern.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 (Symptomskalen und Einzelsymptome)

Für die Items Dyspnoe (HR [95%-KI]: 1,37 [1,02; 1,84]; $p = 0,0365$), Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 1,60 [1,20; 2,15]; $p = 0,0016$), Appetitverlust (HR [95%-KI]: 1,74 [1,29; 2,35]; $p = 0,0003$), Verstopfung (HR [95%-KI]: 1,52 [1,12; 2,09]; $p = 0,0083$) und Geschmacksveränderung (HR [95%-KI]: 1,55 [1,17; 2,06]; $p = 0,0026$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib. Dabei handelt es sich überwiegend um Symptome, die den allgemein bekannten und behandelbaren Nebenwirkungen der Einzelwirkstoffe zugeordnet werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*EQ-5D-5L VAS*

Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

PGIS und PGIC

Für die beiden indikationsübergreifenden Erhebungsinstrumente zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Fazit Morbidität (Fortschreiten der Erkrankung und patientenberichtete Morbidität)

Für die Behandlung von Patientinnen mit pMMR-Status zeigte sich für das PFS ein erheblicher Zusatznutzen von Durvalumab+CTx+Olaparib gegenüber der zVT, der nicht durch die Effekte zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib bei der patientenberichteten Morbidität infrage gestellt wird. In der Gesamtschau ergibt sich für die Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Durvalumab+CTx+Olaparib im Vergleich zur zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient:innen ist per se ein patientenrelevanter Endpunkt. Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein wesentliches Ziel der Therapie von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom dar.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Fazit patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx+Olaparib für Patientinnen mit pMMR-Status gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Sicherheit

Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, können zudem einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient:in haben und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.

Bei der Ergebnisinterpretation der UE in der Studie DUO-E ist generell zu beachten, dass sich im Interventionsarm nach der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab eine Behandlung mit Durvalumab+Olaparib anschließt, im Vergleichsarm jedoch nur eine Behandlung mit Placebo. Generell sind bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz mehr UE zu erwarten als bei der Einnahme von Placebo. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Bezüglich der UE Gesamtraten ergab die Behandlung mit Durvalumab+CTx+Olaparib im Vergleich zu CTx für Patientinnen mit pMMR-Status nur bei UE von speziellem Interesse (UESI) einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib (HR [95%-KI]: 1,34 [1,03; 1,74]; p=0,0280). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen traten innerhalb der Kategorien Hyperthyreose Ereignisse (HR [95%-KI]: 9,22 [1,78; 171,41]; p=0,0095), Hypothyreose Ereignisse (HR [95%-KI]: 5,15 [2,31; 13,73]; p<0,0001), Pneumonitis (HR [95%-KI]: 7,64 [1,43; 141,21]; p=0,0234) und Thyreoiditis (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; p=0,0157) auf. Hierbei handelte es sich ausschließlich um nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende endokrinologische und respiratorische Ereignisse, die aus der langjährigen Erfahrung in der Anwendung von Durvalumab bekannt sind und von fachkundigen Ärzt:innen gut behandelt werden können.

Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib zeigten sich zudem für schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse in der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 1,66 [1,12; 2,49]; p=0,0121 bzw. HR [95%-KI]: 1,93 [1,03; 3,77]; p=0,0416), die sich überwiegend dem Preferred Term (PT) Anämie zuordnen lassen. Hierbei zeigte sich für schwere UE innerhalb des PT Anämie (HR [95%-KI]: 1,99 [1,23; 3,30]; p=0,0053) ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Durvalumab+CTx+Olaparib. Dagegen zeigte sich für schwerwiegende UE des PT Anämie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Eine Anämie gehört zu den bekannten Nebenwirkungen von Durvalumab und Olaparib, für deren Behandlung Ärzt:innen inzwischen über ausreichend klinische Erfahrungen und therapeutische Möglichkeiten verfügen. Dabei besteht gemäß EPAR-Produktinformation die Möglichkeit einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion zur Behandlung der Nebenwirkungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fazit Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Durvalumab+CTx+Olaparib entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen. Schwerwiegende und schwere Effekte zeigten sich ausschließlich bei hämatologischen Laborparametern. Die endokrinologischen und respiratorischen Effekte hingegen waren von nicht schwerer/schwerwiegender Ausprägung. Insgesamt sind die aufgetretenen UE gut bekannt, in der Regel durch erfahrene Ärzt:innen gut handhabbar und zeigten keinen Einfluss auf die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen.

Für den Endpunkt Sicherheit ist für Patientinnen mit pMMR-Status ein **Zusatznutzen** für die Therapie mit Durvalumab+CTx+Olaparib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) | Ja |
| | Teilpopulation 2 | Nein |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mit der Studie DUO-E liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die eine hohe Aussage-sicherheit aufweisen. Für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und pMMR-Status steht mit Durvalumab+CTx+Olaparib erstmals eine zielgerichtete, wirksame Therapieoption mit bekanntem und kontrollierbarem Sicherheitsprofil zur Verfügung, welche den therapeutischen Bedarf im AWG über bestehende Therapiemöglichkeiten hinaus deckt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es zeigten sich mit einer Reduktion des Sterberisikos um 32% sowie einer Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 43%, statistisch signifikante sowie klinisch- und patientenrelevante Vorteile gegenüber der zVT sowohl in Hinblick auf das Gesamtüberleben als auch auf das PFS. Diese positiven Ergebnisse wurden durch die supportiven Wirksamkeitsendpunkte PFS2, Folgetherapien (TFST und TSST) und Behandlungsabbruch (TDT) bestätigt.

Für die Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn zeigte sich zudem eine erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 55%.

Anhand der patientenberichteten Symptomatik wurden unter Durvalumab+CTx+Olaparib Symptome identifiziert, welche mit allgemein bekannten und behandelbaren Nebenwirkungen assoziiert werden. In der Versorgungsrealität kann diesen gut handhabbaren Symptomen u. a. mit einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung begegnet werden.

Darüber hinaus konnte die gesundheitsbezogene Lebensqualität, deren Erhalt ein wesentliches Therapieziel für Patient:innen darstellt, aufrechterhalten werden. Zusätzliche Sicherheits-signale hatten demnach keine messbaren Auswirkungen auf den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen.

In der Zusammenschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse ergibt sich für die Gesamtheit der Patientinnen in Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und pMMR-Status unter Berücksichtigung der Reduktion des Sterberisikos sowie der bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserung im Bereich der Morbidität bei bekanntem und behandelbarem Sicherheitsprofil insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT. Insbesondere für Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung zu Studienbeginn ergibt sich zudem auf Basis einer bisher nicht erreichten, erheblichen Reduktion des Sterberisikos für Durvalumab+CTx+Olaparib ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

Für die Teilpopulation 2 der Patientinnen mit pMMR-Status liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor. Ein **Zusatznutzen ist nicht belegt**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Maligne Neoplasien des Gebärmutterkörpers (Uterus) zählen mit 10.860 jährlichen Neuerkrankungen zu den häufigsten gynäkologischen Krebserkrankungen in Deutschland. Etwa eine von 50 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Endometriumkarzinom.

Die Diagnose erfolgt häufig im Alter zwischen 60 und 84 Jahren. Vor dem 35. Lebensjahr tritt das Endometriumkarzinom nur selten auf. Im Jahr 2019 lag das mediane Erkrankungsalter in Deutschland unter Einbezug der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10-Kodierung C54-C55 bei 67 Jahren.

In den frühen Krankheitsstadien, wenn der Tumor noch lokal begrenzt wächst, äußert sich die Symptomatik der Patientinnen in Form einer verlängerten Menstruation, ungewöhnlich starken prä- oder perimenopausalen Zwischenblutungen oder postmenopausalen uterinen Blutungen. Im fortgeschrittenen Stadium, wenn das Tumorstadium nicht mehr lokal begrenzt ist, können weitere Teile der Geschlechtsorgane wie Eierstöcke und Gebärmutterhals, sowie der umliegende Beckenbereich betroffen sein. Auch eine Fernmetastasierung in die Leber und Lunge, vor allem jedoch in die Lymphknoten ist möglich. Folglich treten in den fortgeschrittenen Stadien weitere unspezifische Symptome, insbesondere abdominale Beschwerden wie Unterleibschmerzen, zunehmender Bauchumfang und Obstipation auf. Hämodynamisch relevante uterine Blutungen können außerdem zu einer Blutungsanämie führen. Auch ein tumornekrosebedingter vaginaler Ausfluss, sowie urologische Symptome, wie Miktionsprobleme bis hin zu Harnstau, können auftreten.

Die Zielpopulation der Erhaltungstherapie aus Olaparib in Kombination mit Durvalumab umfasst erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR-Status, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die derzeit verfügbaren therapeutischen Optionen für die Behandlung des primär fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms für Patient:innen mit pMMR-Status sind aufgrund ihrer eingeschränkten Wirksamkeit bzw. einer erheblichen Toxizität begrenzt. Angesichts der niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate besteht für Patientinnen im AWG ein hoher Bedarf an neuen, zielgerichteten Therapieoptionen zur Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung, der Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls und insgesamt zur Reduktion des Sterberisikos.

Für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und pMMR-Status, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war, steht mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab als Erhaltungstherapie erstmals eine zielgerichtete, wirksame Therapieoption mit bekanntem und kontrollierbarem Sicherheitsprofil zur Verfügung, welche den therapeutischen Bedarf im AWG über bestehende Therapiemöglichkeiten hinaus deckt.

Die Kombination demonstrierte im Rahmen der Studie DUO-E einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil sowie eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod in Verbindung mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht und dabei zu wenig und weitestgehend niedriggradiger additiver Toxizität führte.

Insgesamt bietet das Therapieregime ein therapeutisch vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil und adressiert den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf in der Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und pMMR-Status.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|---------------------------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Zielpopulation gemäß AWG ^b | 782-1.432 |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Zielpopulation gemäß AWG umfasst die Teilpopulationen 1 (DUO-E Studienpopulation) und 2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|--|---|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) | Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen. | Gering | 782-1.432 ^b |
| | Teilpopulation 2 | Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt. | Nicht belegt | |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Anzahl der Patienten in der GKV bezieht sich auf die Zielpopulation gemäß AWG. Diese umfasst die Teilpopulationen 1 (DUO-E Studienpopulation) und 2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---------------------------------------|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Zielpopulation gemäß AWG ^b | 128.376,64-132.508,67 ^c |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Zielpopulation gemäß AWG umfasst die Teilpopulationen 1 (DUO-E Studienpopulation) und 2.</p> <p>c: Wird Durvalumab für vier Zyklen à drei Wochen parallel zur Chemotherapie gegeben resultieren hieraus für die anschließende Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab im ersten Behandlungsjahr zehn Zyklen à vier Wochen. Die Zyklusanzahl für die Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab im ersten Behandlungsjahr reduziert sich auf 8,5 Zyklen, wenn Durvalumab für sechs Zyklen à drei Wochen parallel zur Chemotherapie gegeben wird. Dieser Zusammenhang wurde bei der Angabe der Spanne für die Jahrestherapiekosten berücksichtigt. Zudem wurde für die Angabe der unteren Spanne für Carboplatin eine Dosierung von AUC 5 zugrunde gelegt, während der oberen Spanne eine Dosierung von AUC 6 zugrunde liegt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) | Carboplatin+ Paclitaxel | Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen. | 25.126,25-26.477,46 |
| | Teilpopulation 2 | Pembrolizumab+ Lenvatinib | Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt. | 126.544,26-127.483,86 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit anderen Arzneimitteln beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Wenn Lynparza in Kombination mit Durvalumab für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur (MMR)-Profizienz (pMMR) angewendet wird, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war, beträgt die Dosis von Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen. Es wird auf die vollständige Fachinformation für Durvalumab verwiesen.

Es wird empfohlen, die Therapie bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen. Es wird auf die Fachinformation für Durvalumab verwiesen.

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation).

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg).

Lynparza kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Lynparza wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden. Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird Lynparza nicht empfohlen.

Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen.

Bei Verdacht auf myelodysplastisches Syndrom (MDS)/akute myeloische Leukämie (AML) sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn nach den Untersuchungen aufgrund der länger anhaltenden hämatologischen Toxizität MDS/AML bestätigt wird, sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Venenthrombose und einer Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Patienten mit einem venösen thromboembolischen Ereignis in der Vorgeschichte können ein höheres Risiko für ein erneutes Auftreten haben und sollten entsprechend überwacht werden.

Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Bei Verdacht auf einen arzneimittelbedingten Leberschaden sollte die Behandlung unterbrochen werden. Im Falle eines schweren arzneimittelbedingten Leberschadens sollte ein Behandlungsabbruch in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch vertretbar ist.

Lynparza sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 6 Monate nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden.

Falls ein Patient, der bereits Lynparza erhält, eine Behandlung mit einem starken oder moderaten CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann.