

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Olaparib (Lynparza®)*

AstraZeneca GmbH

### **Modul 3 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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 21.08.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	101
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	104
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	107

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Charakteristika der binären Tumortypen .....	19
Tabelle 3-2: Histopathologisches Grading des Endometriumkarzinoms .....	20
Tabelle 3-3: Staging des Endometriumkarzinoms nach TNM und FIGO (überarbeitet 2020).....	21
Tabelle 3-4: Risikostratifizierung nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit der molekularen Klassifikation .....	25
Tabelle 3-5: Inzidenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland .....	36
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland.....	37
Tabelle 3-7: Prognose zur Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2024 bis 2029 des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland .....	38
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	39
Tabelle 3-9: Berechnung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation im Jahr 2024....	44
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	71
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	73
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	75
Tabelle 3-19: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen .....	93
Tabelle 3-20: Zusätzliche Nebenwirkung berichtet in einer klinischen Studie mit Lynparza in Kombination mit Durvalumab .....	95
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	102

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 104

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Therapieregime des primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit pMMR-Status.....	29
Abbildung 3-2: Therapieregime des rezidivierenden Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit pMMR-Status.....	31
Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von Frauen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland für die Jahre 1999-2020/2021....	35
Abbildung 3-4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten von Frauen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland für die Jahre 2019-2020.....	35
Abbildung 3-5: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	41
Abbildung 3-6: Herleitungsschritte der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2024 .....	45

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AB	Aktiengesellschaft (Aktiebolag)
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ARID-1A	AT-reiche interaktive Domänen-haltiges Protein 1A
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)
BRCAm	Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens
BRCP	Breast Cancer resistance Protein
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Zirka
Carbo/Pac	Carboplatin/Paclitaxel
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
cm	Zentimeter
C <sub>max</sub>	Maximale Serumkonzentration (maximum serum Concentration)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTx	Carboplatin+Paclitaxel
CYP	Cytochrom P450 Gruppe
Destatis	Statistisches Bundesamt
d. h.	Das heißt
DILI	Arzneimittelbedingter Leberschaden (Drug-Induced Liver Injury)
dl	Deziliter
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (deficient Mismatch Repair)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESGO	Europäische Gesellschaft für gynäkologische Onkologie (European Society of Gynaecological Oncology)
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
ESP	Europäische Gesellschaft für Pathologie (European Society of Pathology)
ESTRO	Europäische Gesellschaft für Strahlentherapie und Onkologie (European Society for Radiotherapy and Oncology)
etc	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	In der europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates)
e. V.	Eingetragener Verein
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
G	Grad
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, Keimbahn-BRCA (germline BRCA)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IC50	Mittlere inhibitorische Konzentration (Half maximal Inhibitory Concentration)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ISGyP	International Society of Gynaecologic Pathologists
IU	International Unit
IUP	Intrauterinpeessar
i. v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Therapielinie
LVSI	Lymphgefäßeinbruch (Lymphovascular Space Invasion)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
M	Metastasen
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MATE	Multiarzneimittel und Toxin Extrusions-Protein
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
MHT	Menopausale Hormontherapie
min	Minute
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
MLH	MutL Homolog
µM	Mikromolar
mmol	Millimol
MMR	Mismatch-Reparatur



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH	MutS Homolog
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-L	Geringe Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability Low)
MSS	Stabile Mikrosatelliten (Microsatellite Stable)
N	Lymphknoten (Node)
NSMP	No Specific Molecular Profile
OAT	Organo-Anion-Transporter (Organic Anion Transporter 3)
OCT1/2	Organo-Kation-Transporter 1/2 (Organic Cation Transporter 1/2)
o. g.	Oben genannt
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p53	Protein 53
p53abn	Mutiertes Protein 53
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PBRER	Regelmäßiger Nutzen-Risiko-Bewertungsbericht (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
P-gp	P-Glykoprotein
Ph. Eur	European Pharmacopoeia
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase, katalytische Untereinheit A
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz (proficient Mismatch Repair)
PMS2	Postmeiotic Segregation Increased 2
POLE	Desoxyribonukleinsäure-Polymerase epsilon
POLEm	Mutierte Desoxyribonukleinsäure-Polymerase epsilon
PRCA	Aplasie der roten Zelllinie (Pure Red Cell Aplasia)
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PTEN	Phosphatase und Tensin Homolog

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGO	Society of Gynecologic Oncology
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
T	Tumor
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
TP53	Gen für das Protein 53
TVS	Transvaginale Sonografie
u. a.	Unter anderem
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
vgl.	Vergleiche
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Am 12.08.2024 erfolgte die Zulassungserweiterung für Lynparza® (Olaparib) im folgenden Anwendungsgebiet (AWG): Lynparza® in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war [1].

Für das vorliegende AWG wird der Zusatznutzen im Vergleich zu folgender zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) abgeleitet:

Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation):

- Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie<sup>1</sup> infrage kommen:  
Carboplatin+Paclitaxel

Teilpopulation 2:

- Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt:  
Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib

---

<sup>1</sup> 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.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

In einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 25.04.2024 (Beratungsanforderung 2024-B-044) wurde für Olaparib im o. g. AWG folgende zVT festgelegt [2]:

- Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

Der G-BA begründete die Benennung der zVT wie folgt: Im vorliegenden AWG könne gemäß der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden [3]. Entsprechend ihres Zulassungsstatus könnten hierfür die Wirkstoffe Cisplatin und Doxorubicin eingesetzt werden [4, 5]. Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel seien dagegen nicht für die Therapie des Endometriumkarzinoms zugelassen. Dennoch stelle der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel im Rahmen einer Chemotherapie den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im AWG dar. Die Kombination werde hinsichtlich einer Behandlung mit Chemotherapie in der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom evidenzbasiert vorrangig empfohlen [3]. Somit sei der zulassungsüberschreitende Einsatz von Carboplatin und Paclitaxel als sachgerechte zVT für Patientinnen im AWG zu betrachten [2].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Folgenden wird begründet, warum die AstraZeneca GmbH für

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, Carboplatin+Paclitaxel

bzw. für

Teilpopulation 2:

- Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt, Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib

als zVT benennt.

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 Chemotherapie 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 [6, 7]. 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 Kombinations-therapie aus KEYTRUDA® (Pembrolizumab) und Lenvima® (Lenvatinib) empfohlen [3, 8, 9]. Der patientenrelevante Nutzen der Wirkstoffkombination im AWG wurde bereits durch den G-BA festgestellt [10, 11]. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im AWG entsprechend den Ausführungen des G-BA darüber hinaus nicht in Betracht [2]. 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.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurden die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA, die European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation von Olaparib, die Fachinformationen von Pembrolizumab und Lenvatinib, die Beschlussfassungen des G-BA zu Pembrolizumab und Lenvatinib sowie die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom und ergänzende Publikationen herangezogen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Lynparza<sup>®</sup> (Olaparib). 0000.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2024-B-044. 2024.
3. 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.
4. Pharma Resources GmbH. Fachinformation. Cisplatin PhaRes 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: November 2018]. 2018.
5. TEVA GmbH. Fachinformation. Doxorubicinhydrochlorid Teva<sup>®</sup> Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Oktober 2022]. 2022.
6. Moore KN, Tian C, McMeekin DS, Thigpen JT, Randall ME, Gallion HH. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer?: a Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis. Cancer. 2010;116(23):5407-14.



7. Marth C, Prabhu V, Kelkar S, Zhang J, Ogando O. Real-world outcomes and healthcare resource utilization in recurrent or advanced endometrial cancer patients rechallenged with platinum chemotherapy in Europe (062). *Gynecol Oncol.* 2023;176 S2-S53.
8. Eisai GmbH. Fachinformation. Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. [Stand: März 2024]. 2024.
9. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Juli 2024]. 2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Lenvatinib) BAnz AT. 2022;02.08.2022 B1.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab) BAnz AT. 2022;01.08.2022 B2.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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 [1]. Das Endometriumkarzinom, auch Korpuskarzinom genannt, entsteht aufgrund der Entartung des Endometriums, dem epithelialen Anteil der Gebärmutter Schleimhaut, die den Uterus auskleidet [2, 3].

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 [4]. Das Erkrankungsrisiko für prämenopausale Frauen mit abnormen Blutungen ist mit 0,33% im Gegensatz zu postmenopausalen Patientinnen mit einem Erkrankungsrisiko von bis zu 14% deutlich niedriger [5-7].

Obwohl das Endometriumkarzinom allgemein mit einer guten Prognose assoziiert ist, sterben in Deutschland ca. 2.700 Personen pro Jahr daran [1]. Die 10-Jahres Prävalenz betrug laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) bei einer relativen 10-Jahres-Überlebensrate von 75% etwa 79.100 [1].

### 3.2.1.1 Symptomatik und Diagnose

#### Symptomatik

In frühen Krankheitsstadien des Endometriumkarzinoms, wenn der Tumor noch lokal begrenzt wächst, treten bei 90% der Patientinnen typische Symptome wie eine verlängerte Menstruation, ungewöhnlich starke prä- oder perimenopausale Zwischenblutungen oder postmenopausale uterine Blutungen auf [2, 8].

Im fortgeschrittenen Stadium, wenn das Tumorwachstum 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 Lymphknoten ist möglich. Folglich treten in den fortgeschrittenen Stadien weitere unspezifische Symptome, insbesondere abdominale Beschwerden wie Unterleibschmerzen, zunehmender Bauchumfang und Obstipation auf. Häodynamisch relevante uterine Blutungen können weiterhin zu einer Blutungsanämie führen. Auch ein tumornekrosebedingter vaginaler Ausfluss, sowie urologische Symptome, wie Miktionsprobleme bis hin zu Harnstau, können auftreten [2, 5, 8, 9]. Nach einer erfolgten Therapie des Endometriumkarzinoms erfolgen engmaschige Nachuntersuchungen, die u. a. die Abklärung von rezidivassozierten Symptomen wie vaginalen Blutungen, Beckenschmerzen, Gewichtsverlust oder Trägheit beinhalten [2].

#### Diagnose

Um den Verdacht auf ein Endometriumkarzinom abzuklären und andere zugrundeliegende Pathologien als Ursache auszuschließen, wird zunächst eine gynäkologische Untersuchung inklusive einer transvaginalen Sonografie (TVS) durchgeführt. Dabei wird die Endometrium-schleimhaut beurteilt, deren Wanddicke einen Hinweis auf ein Endometriumkarzinom liefern kann [6, 10]. Für eine definitive Diagnosesicherung ist unabhängig des Lebensabschnitts und Risikos eine feingewebliche histologische Charakterisierung notwendig [5]. Um diese durchführen zu können, wird in der Regel eine Ausschabung zur Gewinnung von Zellmaterial durchgeführt [11]. Die lokale Ausbreitungsdiagnostik als auch die Untersuchung von Fernmetastasen eines histologisch bestätigten Endometriumkarzinoms sollte mittels bildgebender Diagnostik wie Röntgen, Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) oder Positionen-Emissions-Tomografie (PET) erfolgen [5].

### 3.2.1.2 Tumorstadien, Histologie und Grading

Das Endometriumkarzinom lässt sich historisch in zwei Tumortypen (Typ I und Typ II) unterteilen, die sich unter anderem in Histologie, Genetik, Risikofaktoren und Prognose unterscheiden (Tabelle 3-1) [12, 13]. Basierend auf dieser Klassifikation und dem sogenannten Grading empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine binäre Klassifikation in low-grade und high-grade Endometriumkarzinome [14]. Unter zusätzlicher Betrachtung der Ausbreitung werden Tumoren mittels Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Stadium, bzw. Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (FIGO)-Stadium unterteilt, welches die Krankheitsschwere zusammenfasst. Zusätzlich wird hierbei das molekular-genetische Profil inkludiert. Das Vorgehen wird im Folgenden genauer beschrieben.

Das endometrioides Typ I-Karzinom, welches über 80% der diagnostizierten Endometriumkarzinome ausmacht, ist oftmals mit einer guten Prognose verbunden und entsteht meist östrogenabhängig als Folge von Endometriumhyperplasien, die sich ursächlich durch eine Dysbalance aus einem Östrogenüberschuss mit der fehlenden Gegenwirkung von Gestagenen ausbilden [4, 12, 15]. Betroffene Patientinnen sind meist zwischen 55 und 65 Jahre alt und bei Diagnose oftmals in einem frühen Krankheitsstadium (FIGO-Stadium I) [15].

Der seltenere Tumortyp ist das östrogenunabhängige Endometriumkarzinom vom Typ II, welches histologisch seröse oder klarzellige Endometriumkarzinome und Karzinosarkome (Mischtumore aus Karzinom (bestehend aus Deck- und Drüsengewebe) und Sarkom (bestehend aus Muskel-, Knorpel- oder Bindegewebe)) umfasst [12, 15]. Typ II-Karzinome sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert und entstehen meist durch atrophische Veränderungen des Uterus [12].

Beiden Tumortypen können unterschiedliche genetische Aberrationen zugrunde liegen. Typ I-Karzinome weisen häufig Mutationen von Phosphatase und Tensin Homolog (PTEN) und AT-reiche interaktive Domänen-haltiges Protein 1A (ARID-1A) auf, sowie Mutationen im Mismatch-Reparatur (MMR)-System, die in einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) resultieren. In der Regel sind hierbei die Proteine MutL Homolog (MLH) 1, MutS Homolog (MSH) 2, MSH 6 oder Postmeiotic Segregation Increased 2 (PMS2) betroffen [2]. Bei Typ II-Karzinomen treten häufig Mutationen des Protein 53 (p53abn), Aberrationen des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2) oder der Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase, katalytische Untereinheit A (PIK3CA) auf (Tabelle 3-1) [5, 12].

Tabelle 3-1: Charakteristika der binären Tumortypen

<b>Charakteristikum</b>	<b>Typ I</b>	<b>Typ II</b>
Histologie	Endometrioid	Serös, klarzellig
Östrogenabhängigkeit	Meist ja	Meist nein
Oberflächenhormonrezeptor	Meist positiv	Meist negativ
Alter	55-65 Jahre	>65 Jahre
Stadium	Meist FIGO I	Meist FIGO II-IV
Grad	G1, G2 (low-grade)	G3 (high-grade)
Prognose	Stadienabhängig, eher günstig	Stadienabhängig, eher ungünstig
Genetik	PTEN, MSI, ARID-1A	p53, HER2, PIK3CA
Molekulare Typen (TCGA)	NSMP, dMMR, POLEm	p53abn
Quellen: [5, 12].		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Weiterhin unterscheiden sich die beiden Tumortypen im Grad der Entdifferenzierung (G1-G3), welcher basierend auf dem prozentualen Anteil solider, nicht-plattenepithelialer Anteile bewertet wird (Tabelle 3-2) [5, 16, 17]. Mit einem Anteil von weniger als 5% solider, nicht-plattenepithelialer Zellen gilt das Gewebe als gut differenziert (G1) während mit steigendem Anteil das Gewebe als mäßig (6-50%, G2) oder schlecht bzw. nicht differenziert (>50%, G3) eingestuft wird.

Laut aktueller Klassifikation der WHO und der International Society of Gynaecologic Pathologists (ISGyP), sowie der europäischen Fachgesellschaften für gynäkologische Onkologie (ESGO), Radiotherapie und Onkologie (ESTRO) und für Pathologie (ESP) werden die Grade G1 und G2 (meist Typ I) der Gruppe low-grade zugeordnet, während G3 (meist Typ II) als high-grade eingeordnet wird [12, 18, 19].

Tabelle 3-2: Histopathologisches Grading des Endometriumkarzinoms

Grading	Differenzierungsgrad	Solider, nicht-plattenepithelialer Anteil
GX	Nicht bestimmbar	-
G1	Gut differenziert	≤5%
G2	Mäßig differenziert	6-50%
G3	Schlecht, bzw. nicht differenziert	>50%

Quelle: [5, 16].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

Mittels chirurgischem Staging lässt sich der Krankheitsfortschritt des Endometriumkarzinoms in Stadien einteilen, wobei ein höheres Stadium mit einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung assoziiert ist. Hierbei wird makroskopisch die Tumorausbreitung, das Ausmaß der Zervixbeteiligung inklusive der myometrischen Invasion (keine/<50%/≥50%) sowie der histologische Tumortyp (Typ I/Typ II) und das Ausmaß des Lymphgefäßeinbruchs (LVSI) beurteilt. Dies erfolgt anhand der aktuellen deutschen S3-Leitlinie mittels der TNM-Klassifikation für solide Tumoren, bzw. der FIGO-Kriterien für gynäkologische Tumoren [5, 16, 17, 20]. Die TNM-Klassifikation ordnet die Größe des Primärtumors (T), den Lymphknotenbefall (N) sowie die Existenz von Metastasen (M) ein [20]. Diese Merkmale können den Stadien I-IV der FIGO-Klassifikation zugeordnet werden und sind in Tabelle 3-3 dargestellt [5, 16].

Tabelle 3-3: Staging des Endometriumkarzinoms nach TNM und FIGO (überarbeitet 2020)

TNM	FIGO	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I <sup>a</sup>	Tumor auf das Corpus uteri beschränkt
T1a	IA <sup>a</sup>	Auf die Gebärmutter Schleimhaut begrenzte Erkrankung Invasion von weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Invasion der Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Invasion des zervikalen Stromas ohne extrauterine Ausdehnung
T3 und/oder N1 oder N2	III <sup>b</sup>	Lokale und/oder regionale Ausbreitung des Tumors eines beliebigen histologischen Subtyps
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Metastasierung oder direkte Ausbreitung in die Vagina und/oder in die Parametrien
N1	IIIC	Metastasen in den pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten oder beides
		IIIC1: Metastasen in den pelvinen Lymphknoten
N2		IIIC2: Metastasierung in paraaortale Lymphknoten bis zu den Nierengefäßen, mit oder ohne Metastasierung in die Beckenlymphknoten IIIC2i: Mikrometastasierung IIIC2ii: Makrometastasierung
T4	IV	Ausbreitung auf die Blasenschleimhaut und/oder Darmschleimhaut und/oder Fernmetastasen
	IVA	Invasion der Blasenschleimhaut und/oder der Rektumschleimhaut <sup>c</sup>
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich Metastasen in einem extra- oder intra-abdominalen Lymphknoten oberhalb der Nierengefäße, Lunge, Leber, Gehirn oder Knochen

Quelle: [5, 17, 20].

a: Die alleinige Beurteilung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden.

b: Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden.

c: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie.

Das Staging des Endometriumkarzinoms nach TNM und FIGO wird in der aktuellen gültigen Version der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom anhand der überarbeiteten FIGO-/TNM-Klassifikation von 2020 beschrieben. Entsprechend wird im vorliegenden Dossier ebenfalls Bezug auf die überarbeiteten FIGO-/TNM-Klassifikation von 2020 genommen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Molekulare Klassifikation

Um das Verständnis der Komplexität und des zugrunde liegenden biologischen Verhaltens der unterschiedlichen Karzinomarten zu verbessern, wurde 2013 eine sequenzierungsbasierte molekulare Subklassifikation durch das The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Projekt eingeführt [17, 21, 22]. Das TCGA-Projekt kategorisiert vier Subtypen anhand ihrer molekularen und biologischen Eigenschaften und Pathogenese, die entsprechend mit unterschiedlichen Prognosen assoziiert sind [19, 21]:

- der ultramutierte Subtyp, der durch somatische inaktivierende Hotspot-Mutationen der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Polymerase epsilon (POLE) in der Exonuklease-Domäne definiert ist und eine hohe Mutationslast aufweist,
- der hypermutierte Subtyp mit Mikrosatelliteninstabilität aufgrund einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR),
- der Subtyp copy number low, für den es keinen Surrogatmarker gibt (No Specific Molecular Profile, NSMP),
- und der Subtyp copy number high mit niedriger Mutationsrate, der durch Mutationen im Gen für das Protein 53 (TP53) gekennzeichnet ist.

In Bezug auf die molekulare Klassifikation wird in der aktuellen S3-Leitlinie zudem zwischen den Subtypen dMMR und pMMR unterschieden [5]. Die molekularen Subtypen sind innerhalb der Erkrankung heterogen verteilt [23]. Aus den Informationen über die molekularen Eigenschaften des Tumors lassen sich prognostische Informationen und vor allem spezialisierte Behandlungsmöglichkeiten ableiten, die im Folgenden näher erläutert werden. Spezifisch für die Patientinnen mit pMMR-Status sind wirksame Therapieoptionen bisher jedoch limitiert.

#### 3.2.1.3 Risikofaktoren und Prognose

##### Risikofaktoren

Die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms ist mit unterschiedlichen Risikofaktoren assoziiert. Bis zu 5% der Endometriumkarzinome gehen auf eine erbliche Veranlagung zurück [15]. Darüber hinaus besteht bei einer auffälligen Familienanamnese für Endometriumkarzinome und Kolonkarzinome ohne erkennbare erbliche Prädisposition ein fast doppelt so hohes Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken [15, 24]. Für Brustkrebsüberlebende mit Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs besteht zusätzlich ein erhöhtes Risiko metachron ein Endometriumkarzinom zu entwickeln [2, 5, 25, 26].

Während für die Entstehung von Typ II-Endometriumkarzinomen das zunehmende Alter und eine vorangegangene Bestrahlung des Uterus relevante Risikofaktoren darstellen, sind für Typ I-Endometriumkarzinome diverse Risikofaktoren anerkannt [13]. Genetische Risikofaktoren für die Entstehung von Typ I-Karzinomen stellen monogenerbliche Tumorsyndrome dar. Dazu zählt das Lynch-Syndrom (auch hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC), welches mit der Entstehung von 3-5% aller Endometriumkarzinome assoziiert ist. In Abhängigkeit der jeweiligen Lynch-assoziierten Mutation besteht für die Patientinnen ein 15 bis 50%-iges Risiko, ein Endometriumkarzinom zu entwickeln [2, 8]. Auch das Cowden-Syndrom (zugehörig zu den PTEN-Hamartom-Tumorsyndromen) und seltener Mutationen des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens (BRCA) sind mit einem Endometriumkarzinom des Typ I assoziiert [1, 5].

Zu den mitunter wichtigsten Risikofaktoren zählen Gegebenheiten, die exogen oder endogen den Östrogenspiegel erhöhen [3, 5]. Zu den exogenen Aspekten zählt die menopausale Hormontherapie (MHT) oder auch Hormonersatztherapie (HRT) ohne Gestagenschutz bei nicht hysterektomierten Frauen [3, 27]. Auch langfristige kombinierte Hormontherapien mit Östrogenen und Gestagenen sowie die Stimulation der Ovarien im Zuge einer assistierten Reproduktion sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert [5, 27, 28].

Neben der exogenen Hormontherapie können biologische, nicht beeinflussbare Risikofaktoren wie eine frühe Menarche, ein spätes Menopausenalter und das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) den endogenen Östrogenspiegel beeinflussen und zur Entwicklung eines Endometriumkarzinoms beitragen [5, 8, 29]. Ferner verstärkt eine Adipositas das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms infolge der fettgewebeabhängigen Östrogenproduktion [30]. Übergewicht kann neben der gesteigerten Östrogensynthese zusätzlich zu einer gestörten Glukosetoleranz und in Folge zu Diabetes mellitus führen, was neben den anderen Parametern eines metabolischen Syndroms als relevanter Risikofaktor für das Endometriumkarzinom gilt [30].

Körperliche Aktivität und gesunde diätetische Gegebenheiten zählen hingegen zu den relevanten risikoreduzierenden Faktoren. Weitere positiv assoziierte Faktoren sind die Einnahme oraler Kontrazeptiva, die Verwendung von Intrauterinpessaren (IUP), eine späte Menarche, zunehmende Parität und ein gehobenes Alter bei der Geburt des letzten Kindes [5, 31].



## Prognose

Für die Einschätzung des Krankheitsverlaufes sind diverse prognostische Faktoren bekannt [5]. Klassischerweise spielt das operative Staging, bei dem die lokoregionäre Ausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose festgehalten wird (Bestimmung des klinischen FIGO-Stadiums I-IV), eine wesentliche Rolle [32]. Das FIGO-Stadium korreliert mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. Dies gilt sowohl für primär diagnostizierte als auch rezidivierende Endometriumkarzinome. So liegt das relative 5-Jahres-Überleben laut RKI im FIGO-Stadium I, bei dem der Tumor auf den Corpus uteri begrenzt ist, bei 92%. Im FIGO-Stadium II, wenn der Tumor bereits das Stroma des Zervix infiltriert hat, sinkt das 5-Jahres-Überleben auf 72%. Ein weiter vermindertes 5-Jahres-Überleben von 52% liegt für Patientinnen im FIGO-Stadium III vor, wenn sich der Tumor lokal und/oder regionär ausgebreitet hat (T3 und/oder N1 oder N2). Im FIGO-Stadium IV, wenn der Tumor die Blasen- und/oder Rektumschleimhaut infiltriert oder Fernmetastasen gebildet hat (T4 oder M1), beträgt das 5-Jahres-Überleben lediglich 22% [4]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom ist demnach, im Gegensatz zu Patientinnen in früheren Krankheitsstadien, stark vermindert. Darüber hinaus sind Patientinnen mit Rezidiv hinsichtlich ihrer Prognose von Patientinnen mit Primärdiagnose zu differenzieren. Das Auftreten von Rezidiven ist mit einem stark verminderten 5-Jahres-Überleben von lediglich 20% verbunden [4, 33-36]. Für Patientinnen, welche nach platinbasierter Chemotherapie ein Fortschreiten der Erkrankung oder ein Rezidiv zeigen, kommt eine erneute, alleinige Chemotherapie teilweise nicht mehr in Betracht [19]. Eine Untersuchung auf Basis deutscher Kassendaten ermittelte bei mit platinbasierter adjuvanter Therapie vorbehandelten Patientinnen mit neu aufgetretenem und im Anschluss behandeltem Rezidiv ein medianes Überleben von weniger als einem Jahr ab dem Zeitpunkt der Rezidivbehandlung. Nach einem Zeitraum von zwei Jahren lebte nur noch ein Drittel der Patientinnen [37].

Auch die histologische Charakterisierung wie das Grading (G1-G3) und der Tumortyp (Typ I, Typ II) besitzen eine prognostische Relevanz [17]. Während low-grade Tumoren (meist Typ I) oftmals eine gute Prognose besitzen, zeigen high-grade Tumoren (meist Typ II) aufgrund der hohen Entdifferenzierung ein aggressiveres Wachstum und damit ein höheres Risiko Metastasen auszubilden, was mit einer schlechteren Prognose verbunden ist (Tabelle 3-1) [12]. Der Einbezug der molekularen Eigenschaften und deren Aufteilung in die vier Gruppen (POLE ultra-mutiert/MSI/copy number low mit NSMP/copy number high mit p53abn) kann zu einer weiter differenzierten Prognoseeinschätzung beitragen und wurde daher in die konsensbasierte Risikostratifizierung nach ESGO/ESTRO/ESP aufgenommen [19, 21, 38-41]. Die Risikogruppen werden anhand der oben genannten Kriterien in niedrig, intermediär, hoch-intermediär, hoch und fortgeschritten/metastasiert eingeteilt (Tabelle 3-4). Auch die S3-Leitlinie zieht seit 2022 die TCGA-Kriterien zur Erweiterung des binären Modells aus low- und high-grade, die morphomolekulare Risikostratifizierung für eine individuelle Prognoseabschätzung heran. Dies wird ebenfalls durch die WHO und ISGyP empfohlen [5, 14, 19, 42].

Tabelle 3-4: Risikostratifizierung nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit der molekularen Klassifikation

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt <sup>a</sup>
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium IA endometrioid, low-grade, LVSI negativ oder fokal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium I-II POLEm endometrioides Karzinom, ohne Residualtumor</li> <li>Stadium IA dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, low-grade, LVSI negativ oder fokal</li> </ul>
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium IB endometrioid, low-grade, LVSI negativ oder fokal</li> <li>Stadium IA endometrioid, high-grade, LVSI negativ oder fokal</li> <li>Stadium IA nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt) ohne Myometriuminfiltration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium IB dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, low-grade, LVSI negativ oder fokal</li> <li>Stadium IA dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, high-grade, LVSI negativ oder fokal</li> <li>Stadium IA p53abn und/oder nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt), ohne Myometriuminfiltration</li> </ul>
Hoch-intermediär	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium I endometrioid, substantielle LVSI, unabhängig von Grading und Invasionstiefe</li> <li>Stadium IB endometrioid high-grade unabhängig vom LVSI-Status</li> <li>Stadium II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium I dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, substantielle LVSI, unabhängig von Grading und Invasionstiefe</li> <li>Stadium IB dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, high-grade unabhängig von LVSI</li> <li>Stadium II dMMR/NSMP endometrioides Karzinom</li> </ul>
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium III-IVA ohne Residualtumor</li> <li>Stadium I-IVA nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt) mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium III-IVA dMMR/NSMP endometrioides Karzinom ohne Residualtumor</li> <li>Stadium I-IVA p53abn endometrioides Karzinom mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor</li> <li>Stadium I-IVA dMMR/NSMP, seröses oder undifferenziertes Karzinom oder Karzinosarkom mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor</li> </ul>
Fortgeschritten metastasiert	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium III-IVA mit Residualtumor</li> <li>Stadium IVB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium III-IVA mit Residualtumor, unabhängig vom molekularen Typ</li> <li>Stadium IVB, unabhängig vom molekularen Typ</li> </ul>
<p>Quelle: [5, 19].</p> <p>a: Für das POLEm-Endometriumkarzinom im Stadium III-IVA und das klarzellige dMMR- oder NSMP-Karzinom im Stadium I-IVA mit Myometriuminvasion liegen keine ausreichenden Daten vor, um diese Patientinnen in der molekularen Klassifikation einer prognostischen Risikogruppe zuzuordnen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Dabei besteht für Patientinnen mit POLE-mutierten (POLEm) Tumoren eine sehr gute Prognose, während für Patientinnen mit dMMR-Status oder NSMP eine intermediäre Prognose besteht [14, 38]. Vorliegende Daten aus Phase-III-Studien weisen darauf hin, dass Patientinnen mit dMMR-Status ein besseres Ansprechen auf eine Immuntherapie zeigen als Patientinnen mit pMMR-Status [5]. Weitere Phase-III-Daten werden erwartet. Für Patientinnen mit pMMR-Status besteht aufgrund einer stärkeren Limitation an Therapieoptionen eine eher ungünstige Prognose [5]. Ebenso ist ein p53abn-Status mit einer schlechten Prognose assoziiert [17, 19]. Seröse Endometriumkarzinome werden meist als p53abn klassifiziert und gehen wie klarzellige Karzinome häufiger mit Lymphknotenmetastasen einher als endometrioides Karzinome [39].

Etwa 5% der Endometriumkarzinome erfüllen aufgrund einer Abnormalität des Proteins p53 die Kriterien für aggressives Wachstum, zeigen sich prognostisch jedoch günstig, wenn zusätzlich eine POLEm besteht. Diese Karzinome, sogenannte multiple classifiers, werden aufgrund ihres tumorbiologischen Verhaltens prognostisch entsprechend immer der Risikogruppe des jeweiligen Mutationsstatus POLEm- oder dMMR-Tumoren ohne p53abn zugeordnet [38, 43]. Daher empfiehlt die S3-Leitlinie bei allen histologisch gesicherten primären Endometriumkarzinomen eine immunhistochemische Bestimmung des p53-Status und der MMR-Proteine, sowie bei Endometriumkarzinomen der Risikokategorien intermediär, hoch-intermediär und hochrisiko, eine zusätzliche sequenzierungsbasierte Analyse der POLE-Exonukleasedomäne, um die adjuvanten Therapiemaßnahmen zu definieren [5, 44].

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### 3.2.2.1 Therapieziele

Die Behandlung des Endometriumkarzinoms basiert auf einer individuellen, stadiengerechten Differentialtherapie, die je nach Krankheitsschwere eine kurative oder palliative Intention verfolgt. Aufgrund der meist früh erkennbaren Symptomatik wird das Endometriumkarzinom in etwa 89% der Fälle bereits in einem frühen Krankheitsstadium (FIGO-Stadium I bzw. II) erkannt, welches mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 72-92% assoziiert ist, da viele Patientinnen geheilt werden können [4, 33, 42, 45-49]. Jedoch befindet sich bei Erstdiagnose etwa jede zehnte Patientin bereits in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, für welches eine wesentlich geringere 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 52% bzw. 22% (FIGO-Stadium III bzw. IV) prognostiziert wird [4, 46-49]. Die Patientinnen mit Endometriumkarzinom in den Krankheitsstadien FIGO III bzw. IV haben außerdem ein höheres Risiko zu rezidivieren (43,0-49,0%) [35, 50, 51]. Das Auftreten von Rezidiven ist wiederum mit einem stark verminderten 5-Jahres-Überleben von lediglich 20% verbunden [4, 33-36]. Ein wichtiges übergeordnetes Behandlungsziel für Patientinnen im fortgeschrittenen und rezidivierten Stadium ist daher neben einer kurativen Therapie, die Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil [11]. Dabei spielt die Erhaltung der individuellen Lebensqualität für Patient:innen eine große Rolle.

### 3.2.2.2 Aktuelle Therapieoptionen und Behandlungsmanagement

#### Therapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms

Die Behandlungsmöglichkeiten für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom sind individuell unterschiedlich und hängen von Risikofaktoren wie der Histologie des Tumors, genetischen Mutationen, dem allgemeinen Gesundheitszustand und den Präferenzen der Patientin ab. Insgesamt stellen interdisziplinäre Kombinationen einzelner Therapiemodalitäten wie einer Operation meist in Zusammenhang mit einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie oder als Zusatz zu einer adjuvanten Strahlentherapie, die Behandlung der ersten Wahl dar [5].

Für lokal fortgeschrittene Endometriumkarzinome empfiehlt die S3-Leitlinie eine chirurgische Zytoreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit. Die primäre chirurgische Behandlung wird mit dem Staging durch Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und ggf. systematischer Lymphadenektomie oder der Entfernung von angrenzendem Gewebe (z. B. dem Bauchnetz) unterstützt. Verdächtige vergrößerte und/oder palpatorisch auffällige Lymphknoten sollten gemäß S3-Leitlinie entfernt werden [5].

Postoperativ wird eine adjuvante Chemotherapie alleine oder als Zusatz zu einer adjuvanten Strahlentherapie empfohlen, die auf die Risikostratifizierung nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit der molekularen Klassifikation abgestimmt werden sollte (Tabelle 3-4) [5]. Im FIGO-Stadium III sollte dies in Form der Radiochemotherapie gefolgt von einer Chemotherapie (PORTEC-III-Schema) oder bei Bedarf als alleinige Chemotherapie erfolgen. Im FIGO-Stadium IV sollte dies nur dann durchgeführt werden, wenn eine makroskopische Kompletresektion aller sichtbaren Tumormanifestationen (oder bis zu einem postoperativen Resttumor von maximal zwei cm) erfolgte [5, 40]. Eine neoadjuvante, platinhaltige Chemotherapie kann bei primär inoperablen Endometriumkarzinomen angewendet und bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie im Nachgang mittels operativem Intervall-Debulking ergänzt werden. Im seltenen Fall eines primär metastasierten Stadiums IVB wird patientenindividuell, mit Fokus auf Palliation (beispielsweise mit Blick auf Schmerzen, drohende Darmverschlüsse, Blutungen), behandelt. Zudem wird über die Möglichkeiten einer systemischen, strahlentherapeutischen und/oder chirurgischen Behandlung entschieden. Für Patientinnen, die im FIGO-Stadium IV weder chirurgisch noch strahlentherapeutisch mit kurativer Intention behandelt werden können, stehen eine systemische Therapie sowie palliative unterstützende Maßnahmen zur Auswahl. Bei inoperablen Tumoren sollte eine multidisziplinäre Therapie bestehend aus Strahlentherapie, mit gegebenenfalls intrauteriner Brachytherapie und externer Strahlentherapie oder einer neoadjuvanten Chemotherapie erfolgen [5].

Allgemein wird für die systemische Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms aufgrund besserer Verträglichkeit bei gleicher Wirksamkeit eine Kombination aus Carboplatin+Paclitaxel, anstelle der Kombination aus Cisplatin, Paclitaxel und Doxorubicin, als bevorzugte Therapie empfohlen [5, 52]. Explizit für Patientinnen mit Karzinosarkom in den FIGO-Stadien I bis IV wird aufgrund des Nachweises der Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit gegenüber Ifosamid und Paclitaxel eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin+Paclitaxel empfohlen [5, 53].

Für die Therapie gewinnt die Kenntnis der molekularbiologischen Eigenschaften der Tumoren zunehmend an Bedeutung. Anhand der Beurteilung und Inklusion von Merkmalen wie p53abn, dMMR und POLEm kann differenzierter eingeschätzt werden, wie hoch das individuelle Rezidivrisiko ist, welche Behandlung angezeigt ist und welche spezifische (adjuvante) Behandlung angeschlossen werden kann [44, 54]. Der Nachweis eines somatischen oder Keimbahndefekts im DNA-MMR-System gilt beispielsweise als wichtiger Prädiktor für das Ansprechen auf eine Immuntherapie mittels Checkpoint-Inhibitoren [8, 19, 55]. Seit 2022 wird gemäß S3-Leitlinie die Testung des MMR-Mutationsstatus bei jedem neu diagnostizierten Endometriumkarzinom empfohlen [5]. Die aktuellen Therapieregime bei Primärdiagnose des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit pMMR-Status sind in Abbildung 3-1 dargestellt.

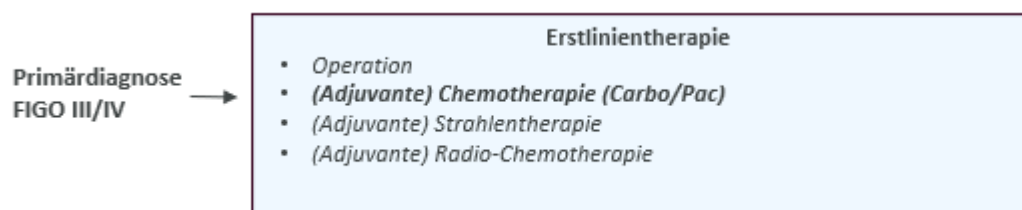


Abbildung 3-1: Therapieregime des primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit pMMR-Status

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom [5].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Therapie des rezidivierenden Endometriumkarzinoms

Das Rezidivrisiko korreliert mit dem FIGO-Stadium des Primärtumors, d. h. Tumoren im fortgeschrittenen Stadium rezidivieren deutlich häufiger (43,0-49,0%) als Tumoren in frühen Stadien (7,0-11,0%) [35, 50, 51]. Im Wesentlichen treten Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach der Behandlung des ursprünglichen Primärtumors auf und präsentieren sich meist als lokoregionäre Rezidive (in Scheide, Vulva, Becken), und/oder Lymphknotenmetastasen, aber auch Fernmetastasen (etwa in der Lunge) oder diffuse Karzinomatosen (etwa im Bauchfell) können auftreten [34, 35, 56-59]. Die Therapiemöglichkeiten des rezidivierenden Endometriumkarzinoms sind limitiert und stellen aufgrund des heterogenen Kollektivs von Patientinnen eine Herausforderung dar. Dabei sind die Optionen abhängig davon, ob es sich um ein lokoregionäres oder um ein bereits metastasiertes (isoliertes oder disseminiertes) Rezidiv handelt, sowie von der Lokalisation und Anzahl der Herde. Ebenfalls von Bedeutung sind erfolgte Vortherapien und die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs sowie der Allgemeinzustand (Fitness) und die jeweiligen individuellen Wünsche der Patientin [5].

Bei einem lokal nicht therapierbaren Rezidiv oder Fernmetastasierung kommt eine systemische Therapie als Mittel der Wahl infrage, und/oder je nach patientenindividuellen Wünschen weitere unterstützende Maßnahmen mit palliativer Intention [5].

Bei Patientinnen ohne Vorbehandlung mit Platin/Taxan stellt die systemische Therapie in der Regel eine Chemotherapie dar. Allgemein wird aufgrund besserer Verträglichkeit bei gleicher Wirksamkeit die Kombination aus Carboplatin+Paclitaxel, anstelle der Kombination aus Cisplatin, Paclitaxel und Doxorubicin, als bevorzugte Therapie empfohlen [5, 52].

Bei Patientinnen mit Vorbehandlung mit Platin/Taxan in der Adjuvanz scheint die therapiefreie Zeit nach Abschluss der vorangegangenen Chemotherapie der wichtigste prädiktive Faktor für die Wirksamkeit einer Reinduktion mit Carboplatin+Paclitaxel zu sein [60]. In zwei retrospektiven Untersuchungen zeigte sich für die Reinduktion mit Carboplatin+Paclitaxel eine gute klinische Wirksamkeit bei Patientinnen mit einem therapiefreien Intervall von mindestens sechs Monaten nach Abschluss der Primärtherapie [5, 61, 62].

Neben Carboplatin+Paclitaxel empfiehlt die S3-Leitlinie auf Basis eines starken Konsenses mit Empfehlungsgrad B für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung immunonkologische Interventionen in Abhängigkeit des MMR-Status [5]. Diese stellen eine wichtige Behandlungsalternative für Patientinnen dar, für die eine Reinduktion mit Carboplatin+Paclitaxel nicht geeignet ist. Dies scheint insbesondere der Fall zu sein, wenn das therapiefreie Intervall nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie weniger als sechs Monate beträgt [5, 61, 62]. Für Patientinnen mit pMMR-Status in der Rezidivsituation empfiehlt die S3-Leitlinie die Kombination Pembrolizumab+Lenvatinib [5]. Pembrolizumab ist in Kombination mit dem Multikinase-Inhibitor Lenvatinib seit dem 15.11.2021 für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom unabhängig von deren MMR-Status zugelassen, die während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium einen Progress erleiden, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt [63, 64]. Pembrolizumab ist ein anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Rezeptor Antikörper, der die inhibierende Wirkung des Tumors auf das Immunsystem verhindert und in Synergie mit Lenvatinib, einem Tyrosinkinase-Inhibitor, angewendet wird. Der Einsatz der Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab ist laut S3-Leitlinie, trotz der Zulassung unabhängig vom Biomarkerstatus, explizit für Patientinnen mit pMMR/mikrosatellitenstabilem (MSS)-Status empfohlen. Aufgrund der hohen Toxizität der Kombinationstherapie mit dem Multikinase-Inhibitor Lenvatinib, kann Pembrolizumab bei diesen Patientinnen gemäß S3-Leitlinie bevorzugt als Monotherapie eingesetzt werden [5, 63, 64].

Die aktuellen Therapieregime bei rezidivierendem Endometriumkarzinom für Patientinnen mit pMMR-Status sind in Abbildung 3-2 dargestellt.

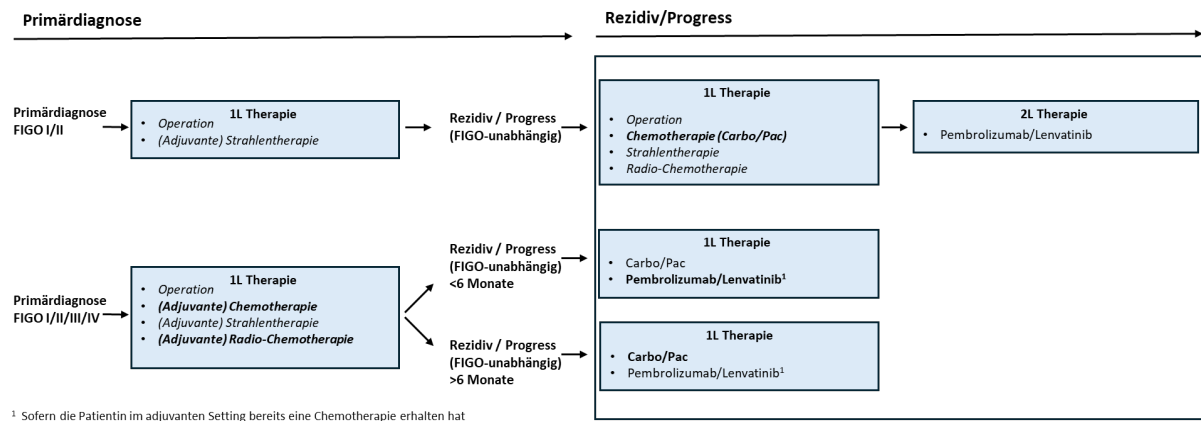


Abbildung 3-2: Therapieregime des rezidivierenden Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit pMMR-Status

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, sowie den Fachinformationen zu Pembrolizumab und Lenvatinib [5, 63, 64].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 3.2.2.3 Limitationen der verfügbaren Therapieoptionen

Obwohl die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms in den letzten Jahren erweitert wurden, bleiben die verfügbaren Therapieoptionen begrenzt.

#### Limitationen der Behandlung des primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms

Für Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ist eine Operation mit der Absicht eine vollständige makroskopische Tumorfreiheit zu erzielen indiziert. Bei einem relevanten Anteil von bis zu 84,5% der Patientinnen in FIGO-Stadium IV kann dies jedoch aufgrund der fortgeschritteneren Gewebsinvasion und Streuung des Tumors nicht erreicht werden [65]. Im Vergleich zur Entfernung aller sichtbaren Tumormanifestationen ist dies mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert [66].

Eine Hormontherapie mit hochdosierten Gestagenen ist lediglich für Patientinnen mit Hormonrezeptorexpression einsetzbar [67]. In der Praxis spielt die endokrine Therapie beim neu diagnostizierten Stadium III/IV eine sehr untergeordnete Rolle [5, 37, 68].

Verglichen mit anderen soliden Tumoren, weisen die Entitäten des Endometriumkarzinoms mit einer Ansprechrate von 51% eine insgesamt hohe Sensitivität gegenüber der Chemotherapie auf. Jedoch können Tumoren Resistenzen gegenüber der Chemotherapie ausbilden und so einen langfristigen Behandlungserfolg vermindern [69]. Neue immunonkologische Therapien sind für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom in der Erstlinie bislang ausschließlich für Patientinnen mit dMMR-Status zugelassen.



Besonders für Patientinnen mit pMMR-Status und fortgeschrittenem Stadium des Endometriumkarzinoms bei Erstdiagnose fehlt es an effektiven Behandlungsmöglichkeiten, da die alleinige Chemotherapie meist mit einer hohen Toxizität sowie nur einem mäßigen Therapieerfolg verbunden ist und die Krankheit im Median nach etwa 13 Monaten fortschreitet [52, 70, 71].

### **Limitationen der Behandlung des rezidivierten Endometriumkarzinoms**

Auch für Patientinnen die ein Rezidiv erleiden ist die chirurgische Kompletresektion oftmals nicht möglich [72].

Laut Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) kann eine erneute Chemotherapie nach einer adjuvanten platinhaltigen Therapie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom eingesetzt werden, insbesondere in Fällen, in denen das behandlungsfreie Intervall nach dieser Therapie mehr als sechs Monate beträgt [73]. Für Patient:innen mit pMMR-Status und Rezidiv in der Erstlinie ohne vorangegangene adjuvante Chemotherapie oder mit einem chemotherapiefreien Intervall von mehr als sechs Monaten, fehlt es, genau wie für Patient:innen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom bei Erstdiagnose, an vergleichsweise gut verträglichen Behandlungsmöglichkeiten über die alleinige Chemotherapie hinaus.

Patientinnen, welche bereits innerhalb von sechs Monaten nach adjuvanter chemotherapeutischer Behandlung rezidivieren, demonstrieren jedoch ein vermindertes Ansprechen auf eine weitere alleinige platinbasierte Chemotherapie [60], folglich ist der therapeutische Bedarf in diesem Patientenkollektiv sehr hoch.

Zwar ist für Patientinnen mit pMMR-/MSS-Status in der Rezidivsituation nach mindestens einer Linie vorheriger Chemotherapie die Kombination von Pembrolizumab+Lenvatinib zugelassen und gemäß S3-Leitlinie aufgrund einer guten Wirksamkeit empfohlen, jedoch erfordert die Kombination im Vergleich zur Chemotherapie ein aufwändigeres Toxizitätsmanagement [5].

Weiterhin besteht ein großer ungedeckter Bedarf, das weitere Fortschreiten der Krankheit, möglichst unter Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, verbunden mit einem gut handhabbaren und bekannten Nebenwirkungsprofil, zu verhindern.

### 3.2.2.4 Deckung des therapeutischen Bedarfs

Wie beschrieben, sind die derzeitig verfügbaren therapeutischen Optionen für die Behandlung des fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit pMMR-Status aufgrund einer eingeschränkten Wirksamkeit, welche mit einer erheblichen Toxizität einhergeht, begrenzt. Angesichts der niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate besteht für Patient:innen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom ein hoher Bedarf an neuen, zielgerichteten Therapieoptionen zur Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung, der Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls und insgesamt zur Verlängerung des Gesamtüberlebens [4, 33-36].

Olaparib in Kombination mit Durvalumab als Erhaltungstherapie stellt eine vielversprechende und neuartige Behandlungsalternative für Patient:innen mit primär rezidivierendem Endometriumkarzinom und pMMR-Status dar, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war. Das Behandlungsregime kombiniert dabei die Beeinflussung der tumoreigenen Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression (Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitor) mit einem Eingriff in die tumoreigenen DNA-Reparaturmechanismen (Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase-(PARP)-Inhibitor).

Durvalumab wurde erstmals im Jahr 2018 zugelassen und die initiale Zulassung von Olaparib erfolgte im Jahr 2014. Seither folgten Zulassungserweiterungen in mehreren Indikationen, sodass das Sicherheitsprofil beider Wirkstoffe sowie der Umgang damit in der Versorgung bereits bekannt ist [74, 75]. Die Therapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab als Erhaltungstherapie bei Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel nicht progredient war, demonstrierte in der Studie DUO-E eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos sowie des Risikos eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben. Das Sicherheitsprofil zeigte dabei eine wenig und weitestgehend niedrig-gradige additive Toxizität, erwies sich als gut handhabbar und entsprach den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen [76].

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

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Es sind nur begrenzt Daten zur Inzidenz und Prävalenz des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit der Einschränkung auf Patientinnen mit pMMR-Status verfügbar. Daher wird zunächst ein Überblick über die Inzidenz und Prävalenz des Endometriumkarzinoms im Allgemeinen dargestellt. Auf Basis der Inzidenz wird in Abschnitt 3.2.4 die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Olaparib schrittweise hergeleitet und die Unsicherheit der Herleitung diskutiert.

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz erfolgten mit nicht gerundeten Zahlen in Excel, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden Anteile auf maximal eine Nachkommastelle gerundet und Angaben zu Patientenzahlen immer als ganze, gerundete Zahlen dargestellt.

#### **Inzidenz des Endometriumkarzinoms**

Gemäß ICD-10 wird das Endometriumkarzinom zur Kategorie „Bösartige Neubildungen des Corpus uteri“ mit dem Code C54 in der Unterkategorie C54.1 klassifiziert. Repräsentative epidemiologische Daten sind allerdings nur für die Gesamtkategorie C54 verfügbar. Da auch die Kategorie C55 „Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet“ das Endometrium betreffen kann, werden die epidemiologischen Maßzahlen für das Endometriumkarzinom anhand verfügbarer Zahlen zu den ICD-10 Codes C54-C55 approximiert. Dies folgt dem Vorgehen in der S3-Leitlinie und dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ [4, 5]. Dieser Bericht, der gemeinsam vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. herausgegeben wird und als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung angesehen werden kann, fasst die offiziellen Angaben zur altersstandardisierten Inzidenz des Endometriumkarzinoms unter den ICD-10-Codes C54-C55 zusammen [4]. Das ZfKD wertet jährlich die bundesweiten Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland aus und stellt eine zuverlässige Quelle dar. In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Endometriumkarzinom wurde das ZfKD bereits als Datenquelle herangezogen [77-79]. Durch den Einbezug der ICD-10-Codes C54-C55 besteht jedoch die Möglichkeit einer Überschätzung der Fallzahlen.

Die absolute Zahl der Neuerkrankungen von Frauen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland verlief gemäß RKI in den Jahren von 1999 bis 2020 leicht rückläufig von etwa 12.000 bis 11.000 Neuerkrankungen. Die absolute Zahl der Sterbefälle verlief seitdem annähernd stabil (Abbildung 3-3).

Die altersspezifische Neuerkrankungsrate steigt mit dem Lebensalter und liegt in der Altersgruppe der 60- bis 84-Jährigen am höchsten. Vor dem 35. Lebensjahr tritt das Endometriumkarzinom nur selten auf (Abbildung 3-4). Das mediane Erkrankungsalter lag 2019 bei 67 Jahren [4].

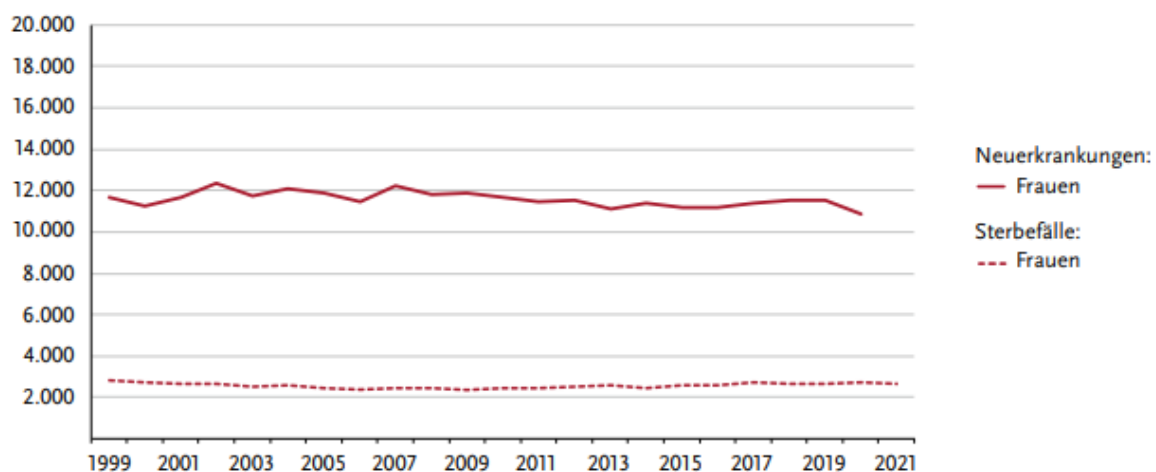


Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von Frauen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland für die Jahre 1999-2020/2021

Quelle: [4].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

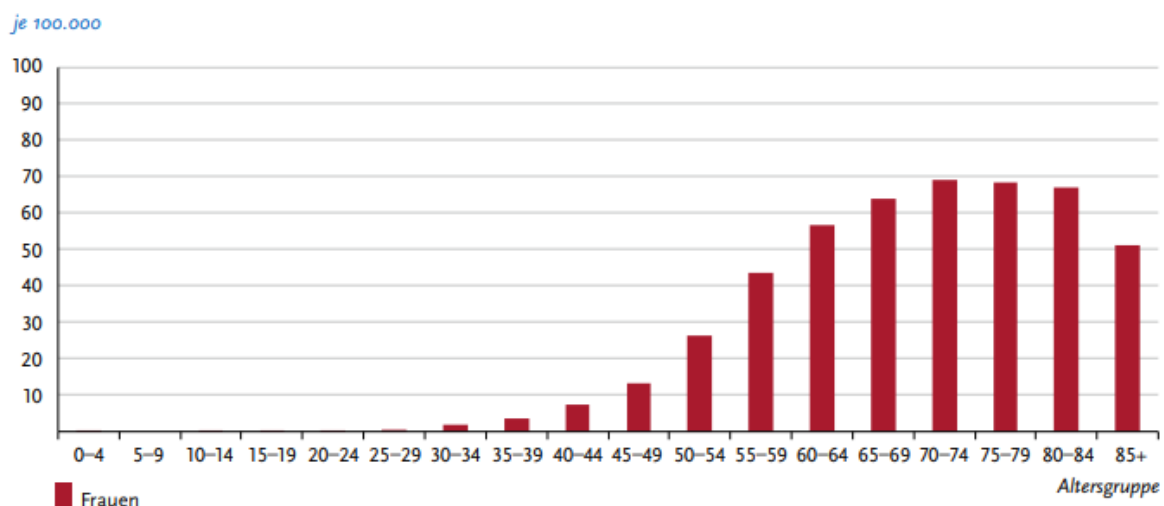


Abbildung 3-4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten von Frauen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland für die Jahre 2019-2020

Quelle: [4].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Über eine Datenbankabfrage beim ZfKD lassen sich Fallzahlen für die Inzidenz von Tumoren des Gebärmutterkörpers (ICD-10 C54-C55) abrufen [80]. Die folgende Tabelle 3-5 gibt einen Überblick über die Entwicklung der Fallzahlen der letzten elf verfügbaren Datenjahre (2009 bis 2019) sowie die auf diesen Jahren basierende Prognose nach eigener Berechnung für die Jahre 2020 bis 2024 [81]. Zunächst wurden anhand einer linearen Regression auf Basis der Datenjahre 2009 bis 2019 die jährlichen Fallzahlen für Frauen mit Endometriumkarzinom in den Folgejahren bis ins Jahr 2024 fortgeschrieben (Tabelle 3-5) [81].

Die aktuellen Zahlen zur Inzidenz, der durch das ZfKD übermittelten Daten, liegen bis zum Jahr 2019 vor, in welchem 11.266 Neuerkrankungen verzeichnet (Inzidenz 26,8 pro 100.000) wurden. Darauf basierend beträgt die Prognose des ZfKD für das Jahr 2022 10.600 Neuerkrankungen [82]. Dies deckt sich mit der Anzahl von 10.635 Neuerkrankungen, die mittels eigener Berechnungen für das Jahr 2022 ermittelt wurden. Für das Jahr 2024 ergeben sich aus der Prognose mittels eigener Berechnungen 10.527 Neuerkrankungen (Inzidenz 24,9 pro 100.000), sodass ein minimal rückläufiger Trend der Inzidenz prognostiziert wird [81]. Auch das ZfKD sieht eine leicht rückläufige Neuerkrankungsrate des Gebärmutterkörpers [1]. Dem Bericht des RKI ist für diesen Zeitraum keine Prognose für die Inzidenz zu entnehmen [4].

Tabelle 3-5: Inzidenz (Fallzahlen) des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland

<b>Jahr</b>	<b>Inzidenz<sup>a</sup></b>	<b>Fallzahlen Neuerkrankungen</b>
2009	27,8	11.610
2010	27,4	11.427
2011	27,2	11.170
2012	27,3	11.225
2013	26,2	10.781
2014	26,8	11.081
2015	26,0	10.808
2016	25,5	10.632
2017	25,7	10.751
2018	26,1	10.977
2019	26,8	11.266
2020 (eigene Prognose) <sup>b</sup>	25,6	10.742
2021 (eigene Prognose) <sup>b</sup>	25,4	10.688
2022 (eigene Prognose) <sup>b</sup>	25,3	10.635
2023 (eigene Prognose) <sup>b</sup>	25,1	10.581
2024 (eigene Prognose) <sup>b</sup>	24,9	10.527
Quelle: [80, 81]. a: Rohe Neuerkrankungsrate (pro 100.000 Personen). b: Die Fortschreibung der Inzidenz sowie der Fallzahlen wurde mittels linearer Regression geschätzt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

### Prävalenz des Endometriumkarzinoms

Der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Endometriumkarzinom im Jahr 2020 bei rund 44.900 und die 10-Jahres-Prävalenz bei rund 79.100 Erkrankten [4]. Auf Grundlage der verfügbaren Werte der ZfKD-Datenbank wurden Daten der 5-Jahres-Prävalenz des Endometriumkarzinoms der Jahre 2009 bis 2019 für die Prognose der rohen Rate und der Fallzahlen abgerufen (Tabelle 3-6) [81]. Die Herleitung der Prognose nach eigener Berechnung für die Jahre 2020 bis 2024 erfolgte analog zum Vorgehen der Berechnungen zur Inzidenz und ist in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland

<b>Jahr</b>	<b>5-Jahres-Prävalenz<sup>a</sup></b>	<b>5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen)</b>
2009	113,2	47.210
2010	112,1	46.659
2011	110,9	46.183
2012	110,3	45.398
2013	108,7	44.803
2014	107,4	44.407
2015	104,9	43.720
2016	103,5	43.284
2017	102,5	42.981
2018	102,5	43.120
2019	103,0	43.375
2020 (eigene Prognose) <sup>b</sup>	100,0	42.018
2021 (eigene Prognose) <sup>b</sup>	98,8	41.579
2022 (eigene Prognose) <sup>b</sup>	97,6	41.140
2023 (eigene Prognose) <sup>b</sup>	96,4	40.702
2024 (eigene Prognose) <sup>b</sup>	95,2	40.263
Quelle: [81, 83].		
a: Rohe Prävalenzrate (pro 100.000 Personen).		
b: Die Fortschreibung der 5-Jahres-Prävalenz sowie der Fallzahlen wurde mittels linearer Regression geschätzt.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die aktuellen Zahlen zur 5-Jahres-Prävalenz liegen bis zum Jahr 2019 vor. In diesem Jahr waren 43.375 Frauen an einem Endometriumkarzinom erkrankt (5-Jahres-Prävalenz 103,0 pro 100.000). Die auf diesen Zahlen basierend berechnete 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2020 beträgt 42.018 prävalente Patientinnen, im Jahr 2024 werden es schätzungsweise 40.263 Frauen (5-Jahres-Prävalenz 95,2 pro 100.000) sein. Die 5-Jahres-Prävalenz des Endometriumkarzinoms ist demnach innerhalb von fünf Jahren leicht gesunken (Tabelle 3-6). Die durch das RKI ermittelte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2020 liegt mit 44.900 Patientinnen geringfügig höher, für das Jahr 2024 liegen im Bericht des RKI keine Prognosen vor [4].

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Für die Prognose der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre wurde auf Grundlage einer ZfKD-Datenbankabfrage eine Berechnung mittels linearer Regression für die Jahre 2024 bis 2029, analog zum Vorgehen für die Berechnungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2024, durchgeführt (Tabelle 3-7) [80, 81, 83].

Für das Jahr 2024 ergeben sich laut eigener Berechnung 10.527 Neuerkrankungen. Insgesamt ist ein leichter Rückgang inzidenter Patientinnen mit Endometriumkarzinom um 270 Neuerkrankungen bis zum Jahr 2029 zu erwarten (10.257 Neuerkrankungen) (Tabelle 3-7).

Die Anzahl prävalenter Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Jahr 2024 wird auf 40.263 Patientinnen geschätzt. Bis zum Jahr 2029 ist für die Prävalenz ein minimal abnehmender Trend mit einer geringeren Anzahl prävalenter Patientinnen von 38.070 zu erwarten (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognose zur Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2024 bis 2029 des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54-C55) in Deutschland

Jahr	Inzidenz		Prävalenz	
	Rohe Rate <sup>a,b</sup>	Fallzahlen <sup>b</sup>	Rohe Rate <sup>a,b</sup>	Fallzahlen <sup>b</sup>
2024	24,9	10.527	95,2	40.263
2025	24,8	10.473	94,0	39.824
2026	24,6	10.419	92,8	39.386
2027	24,4	10.365	91,6	38.947
2028	24,3	10.311	90,4	38.509
2029	24,1	10.257	89,2	38.070

Quelle: [81].  
a: Rohe Rate (pro 100.000 Personen).  
b: Die Fortschreibung der rohen Rate sowie der Fallzahlen wurde mittels linearer Regression geschätzt.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Olaparib <sup>a</sup>	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation): Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemo- therapie infrage kommen	872-1.597	782-1.432
	Teilpopulation 2: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt		
Quelle: [81]. a: Olaparib in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

## **Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation**

### **Zielsetzung**

Gemäß EPAR-Produktinformation ist Olaparib in Kombination mit Durvalumab angezeigt 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 [75]. Nachfolgend werden zunächst die Datenquellen beschrieben, die zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation herangezogen wurden, gefolgt von einer Detailbeschreibung der Methodik und der Ergebnisse.

### **Datenquellen**

Als Ausgangsgröße für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom werden eigene Berechnungen aus Abschnitt 3.2.3 herangezogen. Die Berechnungen basieren auf offiziellen Angaben aus dem Datenbankauszug des ZfKD des RKI [80, 81].

Da für die Zielpopulation der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit pMMR-Status kaum Daten zur Inzidenz/Prävalenz vorliegen, wurde auf Basis von aktueller Literatur in Form von Publikationen und deutschen Registern eine schrittweise Herleitung durchgeführt, die in Abbildung 3-5 dargestellt ist.

## Methodik und Ergebnisse der Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation

Zur Ermittlung der Zielpopulation der Therapie mit Olaparib wurden die im Folgenden beschriebenen Herleitungsschritte durchgeführt. Bei Bedarf wurden Zahlenspannen herangezogen, um Unsicherheiten abzubilden. Die Herleitungsschritte sind aufeinander aufbauend konzipiert, d. h. jeder der Herleitungsschritte bezieht sich auf die im Auswahlschritt zuvor identifizierten Patientinnen [81]. Die Herleitungsschritte sind in Abbildung 3-5 zusammenfassend dargestellt.

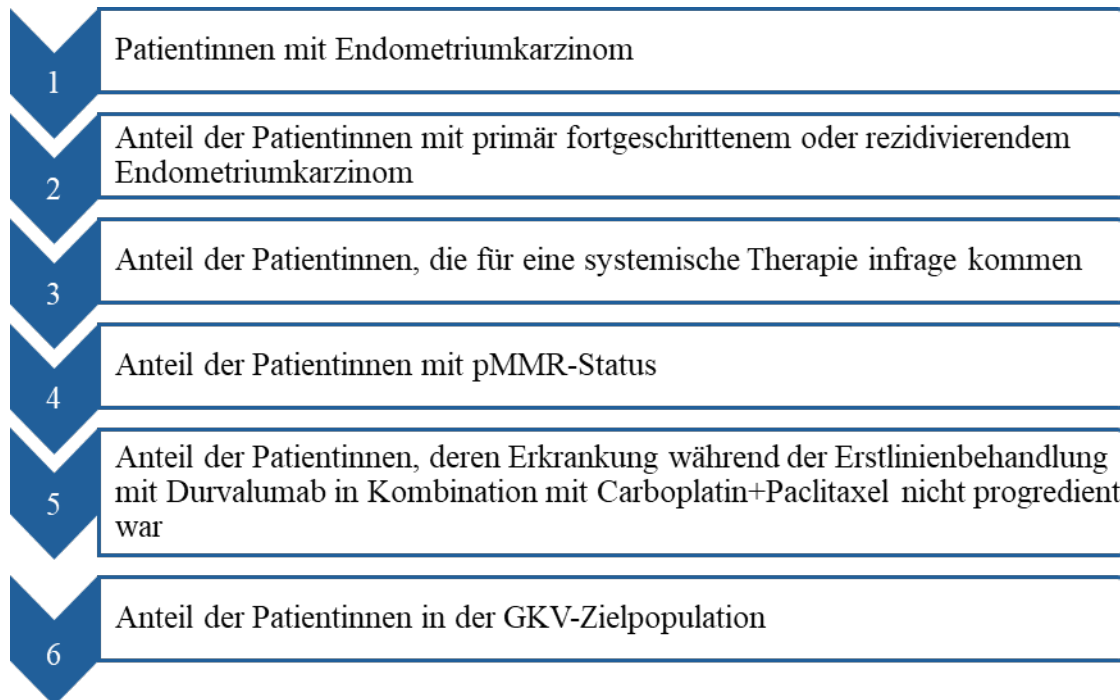


Abbildung 3-5: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Quelle: [81].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### ***Herleitungsschritt 1: Patientinnen mit Endometriumkarzinom***

Im ersten Herleitungsschritt wurde zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom die für das Jahr 2024 geschätzte Inzidenz als Ausgangsgröße herangezogen, da von deutlich überwiegend inzidenten Patientinnen bzw. Patientinnen mit erstmaligem Auftreten eines Rezidivs im Betrachtungsjahr ausgegangen wird. Die Ermittlung der prognostizierten Inzidenz erfolgte mithilfe eigener Berechnungen mittels linearer Regression auf Grundlage von Daten des ZfKD des RKI und ist im Detail in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Für die Herleitung wurden analog zu dem Vorgehen des RKI als Ausgangsbasis die Oberkategorien der ICD-10 Codes C54 und C55 herangezogen, dies kann jedoch zu einer Überschätzung der Patientenpopulation führen, da sich lediglich der Diagnosecode C54.1 spezifisch auf das Endometriumkarzinom bezieht. Die prognostizierte Anzahl an Patientinnen mit Endometriumkarzinom beträgt **10.527 Patientinnen** für das Jahr 2024 [81].

### ***Herleitungsschritt 2: Anteil der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom***

Im zweiten Herleitungsschritt wurde die Anzahl an Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom identifiziert. Für die Herleitung der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom wurde der Anteil mit einem Tumor im FIGO-Stadium III/IV bei Erstdiagnose herangezogen. Für die Herleitung des Anteils der Patientinnen mit primär rezidivierendem Endometriumkarzinom wurde zunächst der Anteil mit FIGO-Stadium I/II bei Erstdiagnose sowie die Rezidivrate in diesen Stadien zugrunde gelegt. Zusätzlich wurde zur Herleitung der Anteil mit einem Rezidiv nach Erstdiagnose im FIGO-Stadium III/IV herangezogen, um Patientinnen zu berücksichtigen, deren Erstdiagnose vor dem Betrachtungszeitraum lag und welche im Betrachtungszeitraum mit einem Rezidiv diagnostiziert werden. Anhand des Mittelwerts von Daten deutscher Krebsregister wurde ein Anteil von 11,1% der Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III/IV bestimmt (1.168 Patientinnen) (Schritt 2a) [46-49]. Die Rezidivrate bei Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien liegt gemäß der Literatur bei etwa 43,0-49,0%, dies entspricht 502-573 Patientinnen (Schritt 2b) [35, 50, 51]. Bei Diagnose befinden sich 88,9% der Patientinnen in einem frühen Krankheitsstadium I/II (9.359 Patientinnen) (Schritt 2c) [46-49]. Die Rezidivrate bei Patientinnen in frühen Krankheitsstadien liegt auf Basis aktueller Literatur bei einem Anteil von 7,0-11,0%, dies entspricht 655-1.029 Patientinnen (Schritt 2d) [35, 50, 51]. Daraus ergibt sich die Anzahl von **2.326-2.770** Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium III/IV, FIGO-Stadium III/IV mit Rezidiv und FIGO-Stadium I/II mit Rezidiv) (Schritt 2e).

### ***Herleitungsschritt 3: Anteil der Patientinnen, die für eine systemische Therapie infrage kommen***

Patientinnen in der Zielpopulation müssen prinzipiell für eine systemische Therapie infrage kommen. Anhand von publizierten Daten aus einer Studie der Society of Gynecologic Oncology (SGO), in der die von den befragten Mitgliedern der SGO präferierte Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms in der klinischen Praxis untersucht wurde, konnte ein Anteil von 91,0% der Patientinnen ermittelt werden, für welche eine Chemotherapie bevorzugt infrage kam [84]. Dabei stellt der Anteil von 91% aus Sicht der AstraZeneca GmbH eine Obergrenze für den Anteil an Patientinnen dar, welche für eine systemische Therapie infrage kommen, da die patientenindividuelle Eignung für eine solche in der Studie keine Berücksichtigung fand. Bezogen auf die geschätzte Anzahl von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, des vorigen Herleitungsschrittes entspricht dies einer Anzahl von **2.117-2.521** Patientinnen, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

***Herleitungsschritt 4: Anteil der Patientinnen mit pMMR-Status***

Das vorliegende AWG ist auf Patientinnen beschränkt, die ein Endometriumkarzinom mit pMMR-Status aufweisen. Dieser wird als gegensätzlicher Prozentsatz des dMMR-Status operationalisiert. Laut aktueller Literaturangaben wird für die Patient:innen mit dMMR-Status eine Spanne von 19,9-47,9% angegeben [5, 76, 85, 86]. Basierend auf dieser Spanne berechnet sich ein Anteil von 52,1-80,1% und eine Anzahl von **1.103-2.019** Patientinnen mit pMMR-Status.

***Herleitungsschritt 5: Anteil der Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel nicht progredient war***

Im fünften Herleitungsschritt wurden Patientinnen identifiziert, deren Erkrankung während der Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel nicht progredient war und welche sich demnach für eine Erhaltungstherapie mit Olaparib eignen. Dafür wurden die Daten der Studie DUO-E zugrunde gelegt und ein Anteil von 79,1% ermittelt [87]. Unter Berücksichtigung dieses Anteils ergibt sich eine Anzahl von **872-1.597** Patientinnen.

***Herleitungsschritt 6: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation***

Unter Berücksichtigung des Bevölkerungsstands im Jahr 2023 von 42.885.791 weiblichen Personen (Stichtag: 31.12.2023) sowie der Anzahl von weiblichen Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2023 mit 38.451.022 (Jahresdurchschnitt 2023; Stand Mai 2024) ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 89,7% weiblichen GKV-Versicherten für das Jahr 2023 [88, 89]. Ausgehend von diesem Anteil errechnet sich eine Anzahl von **782-1.432** Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Die Ergebnisse der einzelnen Herleitungsschritte sind zusammenfassend in Tabelle 3-9 und Abbildung 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-9: Berechnung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation im Jahr 2024

Nr.	Resultierende Population	Anteil <sup>a</sup>	Anzahl der Patientinnen	Grundlage
1	Patientinnen mit Endometriumkarzinom	100%	10.527	Eigene Prognose auf Basis einer ZfKD Datenbankabfrage [80, 81]
2a	Anteil der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium III/IV)	11,1%	1.168	Klinische Krebsregister [46-49]
2b	Anteil der Patientinnen mit primär rezidivierendem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium III/IV mit Rezidiv)	43,0-49,0%	502-573	Aktuelle Literatur [35, 50, 51]
2c	Anteil der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium I/II)	88,9%	9.359	Klinische Krebsregister [46-49]
2d	Anteil der Patientinnen mit primär rezidivierendem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium I/II mit Rezidiv)	7,0-11,0%	655-1.029	Aktuelle Literatur [35, 50, 51]
2e	Anteil der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium III/IV, FIGO-Stadium III/IV mit Rezidiv und FIGO-Stadium I/II mit Rezidiv) (Summe der Schritte 2a+2b+2d)	-	2.326-2.770	
3	Anteil der Patientinnen, die für eine systemische Therapie infrage kommen	91%	2.117-2.521	Aktuelle Literatur [84]
4	Anteil der Patientinnen mit pMMR-Status	52,1-80,1%	1.103-2.019	Aktuelle Literatur, S3-Leitlinie [5, 76, 85, 86]
5	Anteil der Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel nicht progredient war	79,1%	872-1.597	Studiendaten der Studie DUO-E [87]
6	Anteil der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	89,7%	782-1.432	Destatis, BMG [88, 89]

Quelle: [5, 35, 46-51, 76, 80, 81, 84-89].

Die Berechnungen zur Zielpopulation erfolgten mit nicht gerundeten Zahlen in Excel, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden Anteile auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet und Angaben zu Patientenzahlen immer als ganze gerundete Zahlen dargestellt.

a: Die Herleitungsschritte sind aufeinander aufbauend konzipiert, d. h. jeder der Herleitungsschritte bezieht sich auf die im Herleitungsschritt zuvor identifizierte Anzahl an Patientinnen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

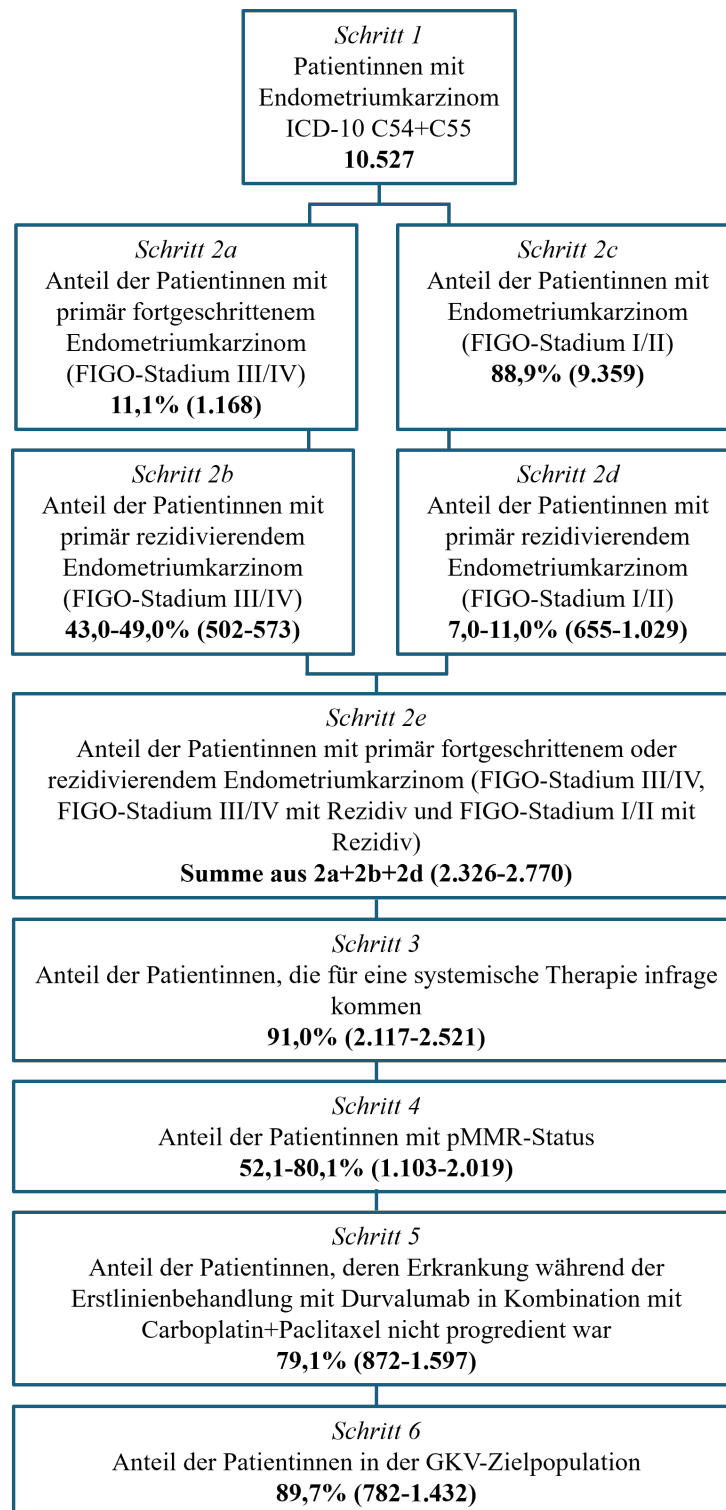


Abbildung 3-6: Herleitungsschritte der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2024

Quellen: [5, 35, 46-51, 76, 80, 81, 84-89].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Olaparib <sup>a</sup>	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
	Teilpopulation 2: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt	Nicht belegt	
<p>a: Olaparib 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Olaparib 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.

In der Zusammenschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Studie DUO-E 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 (vgl. Modul 4A des vorliegenden Dossiers). 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**.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*



Als Grundlage zur Erstellung dieses Abschnitts dienten die aktuelle evidenzbasierte S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zum Endometriumkarzinom [5]. Für die Beschreibung der Erkrankung und die Charakterisierung der Zielpopulation sowie für die Erläuterungen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt. Des Weiteren wurden Informationen aus den Fachinformationen der für das Endometriumkarzinom zugelassenen Arzneimittel entnommen [63, 64].

Bei der Berechnung der Prävalenz und Inzidenz wurde auf die offiziellen Daten des ZfKD des RKI zurückgegriffen [80, 83]. Weitere epidemiologische Maßzahlen wurden zudem aus der Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI herangezogen [4]. Zur Herleitung der Zielpopulation wurde zusätzlich auf Daten aus der Sekundärliteratur [35, 50, 51, 76, 84-86], Studiendaten der Studie DUO-E [87] sowie auf Daten verschiedener deutscher Register zurückgegriffen [46-49].

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) [89] bzw. des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen [88].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Robert Koch-Institut (RKI). Gebärmutterkörperkrebs (Endometriumkarzinom): Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (Hrsg.); 2023 [08.07.2024]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterkoerperkrebs/gebaermutterkoerperkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterkoerperkrebs/gebaermutterkoerperkrebs_node.html).
2. Ouassou K, Klingelhöfer D, Brüggmann D. Endometriumkarzinom. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie. 2020;70(6):287-91.
3. Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Reznicek GA. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2020;12(8).
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Auflage.: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hrsg.); 2023.
5. 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.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. Obstet Gynecol. 2018;131(5):e124-e9.

7. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *Bjog*. 2017;124(3):404-11.
8. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG). Manual der Gynäkologischen Onkologie. Stand 2023. 2023.
9. Bauerschmitz GJ, Hellriegel M, Emons G. Palliative Konzepte beim Endometrium-, Zervix- und Vulvakarzinom. *Der Gynäkologe*. 2017;50(12):914-9.
10. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):160-7.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) SJ. Patientinnenleitlinie Krebs des Gebärmutterkörpers. 2023.
12. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-7.
13. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(34-35):571-7.
14. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4. Female Genital Tumors. 2020. p. 245-308.
15. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) in der Helmholtz-Gemeinschaft. Gebärmutterkrebs (Endometriumkarzinom, Gebärmutterkörperkrebs) [Stand: 12.12.2023] 2023 [08.07.2024]. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/endometriumkarzinom/index.php>.
16. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155(S1):45-60.
17. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;162(2):383-94.
18. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S64-s74.
19. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
20. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage. Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Christian Wittekind (Hrsg); 2020.
21. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
22. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63.

23. Gordhandas S, Zammarrelli WA, Rios-Doria EV, Green AK, Makker V. Current Evidence-Based Systemic Therapy for Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(2):217-26.
24. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family History and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(1):89-98.
25. Liu J, Jiang W, Mao K, An Y, Su F, Kim BY, et al. Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(2):439-45.
26. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg*. 2018;105(9):1098-106.
27. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2016;91:25-35.
28. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer - a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):105-23.
29. Johnson JE, Daley D, Padwick ML, Stanciu PI. 2022-RA-1586-ESGO The risk of endometrial cancer in women with polycystic ovarian syndrome. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2022;32(Suppl 2):A161-A.
30. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *International Journal of Cancer*. 2019;145(7):1719-30.
31. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(4):269-78.
32. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer - A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1742-50.
33. Vollmer H. Fortgeschrittenes Endometriumkarzinom (EC): Erste Antikörpertherapie bei EC. 118 (29-30): A-1416. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021.
34. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):520-9.
35. Huijgens AN, Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(3):179-86.
36. Odagiri T, Watari H, Hosaka M, Mitamura T, Konno Y, Kato T, et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2011;22(1):3-8.
37. Mevius A, Karl F, Wacker M, Welte R, Krenzer S, Link T, et al. Real-world treatment of German patients with recurrent and advanced endometrial cancer with a post-platinum treatment: a retrospective claims data analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(5):1929-39.

38. Diebold J. Was ist neu in der WHO-Klassifikation 2020? Veränderungen mit Relevanz für die onkologische Praxis. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* 2/2021.2021.
39. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(5):561-8.
40. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3388-97.
41. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1180-8.
42. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S93-S113.
43. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol.* 2020;250(3):312-22.
44. RAINBO Research Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(1):109-17.
45. Stubert J, Gerber B. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(2):170-5.
46. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin gGmbH. Jahresbericht 2019. 2020.
47. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. 2021.
48. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020.
49. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN) Klinisches Krebsregister Niedersachsen (KKN) und Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen (KLast). Krebs in Niedersachsen Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018. 2020.
50. Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E, Rau TT, Nastic D, Ghaderi M, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol.* 2022;165(2):230-8.
51. Imboden S, Nastic D, Ghaderi M, Rydberg F, Siegenthaler F, Mueller MD, et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;162(2):394-400.
52. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3841-50.

53. Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, Huang HQ, Moore KN, Tewari KS, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Ifosfamide in Patients With Carcinosarcoma of the Uterus or Ovary: An NRG Oncology Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(9):968-77.
54. Marnitz S, Walter T, Schömig-Markiefka B, Engler T, Kommoss S, Brucker SY. A Modern Approach to Endometrial Carcinoma: Will Molecular Classification Improve Precision Medicine in the Future? *Cancers (Basel)*. 2020;12(9).
55. 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.
56. Bricou A, Bendifallah S, Daix-Moreux M, Ouldamer L, Lavoue V, Benbara A, et al. A Proposal for a Classification for Recurrent Endometrial Cancer: Analysis of a French Multicenter Database From the FRANCOGYN Study Group. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(7):1278-84.
57. Legge F, Restaino S, Leone L, Carone V, Ronsini C, Di Fiore GLM, et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(2):193-200.
58. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387(10023):1094-108.
59. Zhang M, Li R, Zhang S, Xu X, Liao L, Yang Y, et al. Analysis of prognostic factors of metastatic endometrial cancer based on surveillance, epidemiology, and end results database. *Front Surg*. 2023;9:1001791.
60. Nagao S, Nishio S, Michimae H, Tanabe H, Okada S, Otsuki T, et al. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):567-73.
61. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileschkin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD012160.
62. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, Grisham RN, Aghajanian C, Cadoo K. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol Rep*. 2019;28:120-3.
63. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Juli 2024]. 2024.
64. Eisai GmbH. Fachinformation. Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. [Stand: März 2024]. 2024.
65. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM, Jr. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):608-11.
66. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2010;118(1):14-8.
67. Heubner M. Das Endometriumkarzinom – Nicht alles beim Alten! Paradigmenwechsel in der Klassifikation und neue Therapiemöglichkeiten – Ein kurzes Update. *Frauenheilkunde aktuell*. 2022;4:24-7.

68. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2023;21(2):181-209.
69. Rubinstein MM, Doria ER, Konner J, Lichtman S, Zhou Q, Iasonos A, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with persistent or recurrent endometrial cancer or endometrial carcinosarcoma: A randomized open-label phase 2 study. Gynecol Oncol. 2023;169:64-9.
70. Aghajanian C, Filiaci V, Dizon DS, Carlson JW, Powell MA, Secord AA, et al. A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2018;150(2):274-81.
71. Makker V, Green AK, Wenham RM, Mutch D, Davidson B, Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. Gynecol Oncol Res Pract. 2017;4:19.
72. Böing C, Kinnig R. Therapieoptionen in der Rezidivsituation des Endometriumkarzinoms. Der Gynäkologe. 2007;40.1:44-8.
73. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(1):16-41.
74. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation IMFINZI® (Durvalumab). 0000.
75. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Lynparza® (Olaparib). 0000.
76. 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.
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1331. Lenvatinib (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1443. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1332. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022.
80. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Inzidenz Fallzahlen und rohe Raten 2024 [08.07.2024]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html).
81. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Inzidenz und Prävalenz des Endometriumkarzinoms in Deutschland in Abschnitt 3.2. 2024.
82. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Auflage. 2021.
83. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Prävalenz Fallzahlen und rohe Raten 2024 [08.07.2024]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html).

84. Parker JE, Miller DS, Lee J, Carlson M, Lococo S, Lea JS. Current practice patterns in nodal evaluation and adjuvant treatment of advanced stage endometrioid endometrial cancer: An SGO survey. *Gynecol Oncol Rep.* 2020;34:100620.
85. 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.
86. 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.
87. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie DUO-E. 2024.
88. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2023 (Stand: 07. Mai 2024) 2024 [08.07.2024]. Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf).
89. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstands (Stichtag 31.12.2023; Stand: 14.06.2024) 2024 [03.07.2024]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*



Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
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	Zielpopulation gemäß AWG	<u>Durvalumab in Kombination mit CTx</u> 1.120 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	4-6	1
		<u>Carboplatin</u> AUC 5 oder AUC 6 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	4-6	1
		<u>Paclitaxel</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	4-6	1
		<u>Anschließend<sup>b, c</sup> Olaparib in Kombination mit Durvalumab</u> <u>Durvalumab</u> 1.500 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion <u>Olaparib</u> 2x täglich 2 Filmtabletten à 150 mg	8,5-10  239-281 Tage	1  1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Carboplatin+ Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) <sup>d</sup>	<u>Carboplatin</u> AUC 5 oder AUC 6 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	17,4	1
		<u>Paclitaxel</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	17,4	1
Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib	Teilpopulation 2 <sup>e</sup>	<u>Pembrolizumab</u> 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Infusion	8,7-17,4	1
		<u>Lenvatinib</u> 20 mg täglich (2 Kapseln à 10 mg)	365 Tage	1

*Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.*

Quelle: [1-7].

a: Die Berechnungen wurden auf eine Nachkommastelle gerundet in Excel durchgeführt und entsprechend dargestellt.

b: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von Durvalumab in Kombination mit Olaparib nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit mindestens stabiler Erkrankung (SD) kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

c: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von Olaparib in Kombination mit Durvalumab nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit mindestens stabiler Erkrankung (SD) kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

d: Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen.

e: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Berechnungen zur Anzahl der Behandlungen und Behandlungsdauer wurden auf eine Nachkommastelle gerundet in Excel durchgeführt und werden entsprechend dargestellt.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels sind der entsprechenden EPAR-Produktinformation entnommen. Die Angaben zum Behandlungsmodus der Wirkstoffe der Kombinationstherapien des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT sind den entsprechenden Fachinformationen sowie der S3-Leitlinie entnommen. Ist in der EPAR-Produktinformation bzw. Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die kontinuierlich und länger als ein Jahr gegeben werden kann, können sich die Jahrestherapiekosten zwischen den Jahren unterscheiden. Im Folgenden werden die Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Durvalumab***

Gemäß EPAR-Produktinformation beträgt die empfohlene Durvalumab-Dosis 1.120 mg, die für vier bis sechs Zyklen à drei Wochen parallel zur Chemotherapie als intravenöse Infusion in 0,9% Natriumchloridlösung oder 5% Glukoselösung über 60 Minuten gegeben wird. Anschließend (nach Ende der Chemotherapie) beträgt die Dosis 1.500 mg alle vier Wochen. Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden [1].

***Olaparib***

Gemäß EPAR-Produktinformation wird Olaparib in Kombination mit Durvalumab nach Ende der Chemotherapie eingesetzt. Die empfohlene Dosis Olaparib beträgt 300 mg (zwei Tabletten à 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die Behandlung sollte nach Ende der Chemotherapie bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden [2].

***Carboplatin***

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt gemäß der aktuellen Empfehlung der S3-Leitlinie und der EPAR-Produktinformation von Durvalumab. Carboplatin wird in einer Dosierung AUC (Fläche unter der Kurve) 5 oder AUC 6 an Tag eins eines jeden 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion für maximal vier bis sechs Zyklen verabreicht [1, 8].

***Paclitaxel***

Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt gemäß der aktuellen Empfehlung der S3-Leitlinie und der EPAR-Produktinformation von Durvalumab. Paclitaxel wird in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) an Tag eins eines jeden 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion für maximal vier bis sechs Zyklen verabreicht [1, 8].

**Zweckmäßige Vergleichstherapie*****Carboplatin+Paclitaxel******Carboplatin***

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt gemäß der Empfehlung der S3-Leitlinie in einer Dosierung von AUC 5 oder AUC 6 als intravenöse Infusion in 3-wöchigen Zyklen [8].

***Paclitaxel***

Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt gemäß der Empfehlung der S3-Leitlinie in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion in 3-wöchigen Zyklen [8].

***Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib******Pembrolizumab***

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 200 mg in 3-wöchigen Zyklen oder in einer Dosierung von 400 mg in 6-wöchigen Zyklen [4].

***Lenvatinib***

In Kombination mit Pembrolizumab beträgt die empfohlene Dosis von Lenvatinib 20 mg (zwei Kapseln à 10 mg) einmal täglich [5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
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	Zielpopulation gemäß AWG	<u>Durvalumab in Kombination mit CTx</u> 1.120 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	4-6
		<u>Carboplatin</u> AUC 5 oder AUC 6 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	4-6
		<u>Paclitaxel</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	4-6
		<u>Anschließend<sup>b, c</sup> Olaparib in Kombination mit Durvalumab</u> <u>Durvalumab</u> 1.500 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion <u>Olaparib</u> 2x täglich 2 Filmtabletten à 150 mg	8,5-10  239-281
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Carboplatin+ Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) <sup>d</sup>	<u>Carboplatin</u> AUC 5 oder AUC 6 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	17,4
		<u>Paclitaxel</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib	Teilpopulation 2 <sup>c</sup>	<u>Pembrolizumab</u> 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Infusion	8,7-17,4
		<u>Lenvatinib</u> 20 mg täglich (2 Kapseln à 10 mg)	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: [1-7].</p> <p>a: Die Berechnungen wurden auf eine Nachkommastelle gerundet in Excel durchgeführt und entsprechend dargestellt.</p> <p>b: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von Durvalumab in Kombination mit Olaparib nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit mindestens stabiler Erkrankung (SD) kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.</p> <p>c: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von Olaparib in Kombination mit Durvalumab nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit mindestens stabiler Erkrankung (SD) in Kombination mit Durvalumab kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.</p> <p>d: Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen.</p> <p>e: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
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	Zielpopulation gemäß AWG	<u>Durvalumab in Kombination mit CTx</u> 4-6	<u>Durvalumab in Kombination mit CTx</u> 1.120 mg (2 Durchstechflaschen à 500 mg + 1 Durchstechflasche à 120 mg)	<u>Durvalumab</u> 4.480-6.720 mg
		<u>Carboplatin</u> 4-6	<u>Carboplatin</u> 637,50 mg (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg) oder 765,00 mg (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg)	<u>Carboplatin</u> 2.600-4.800 mg
		<u>Paclitaxel</u> 4-6	<u>Paclitaxel</u> 309,75 mg (1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg)	<u>Paclitaxel</u> 1.320-1.980 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Anschließend<sup>c,d</sup></u> <u>Durvalumab in Kombination mit Olaparib</u>  <u>Durvalumab</u> 8,5-10  <u>Olaparib</u> 239-281	<u>Durvalumab</u> 1.500 mg (3 Durchstechflaschen à 500 mg)  <u>Olaparib</u> 600 mg (4 Tabletten à 150 mg)	<u>Durvalumab</u> 12.750-15.000 mg  <u>Olaparib</u> 143.400-168.600 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Carboplatin+ Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) <sup>e</sup>	<u>Carboplatin</u> 17,4	<u>Carboplatin</u> 637,50 mg (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg)  oder 765,00 mg (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg)	<u>Carboplatin</u> 11.310-13.920 mg
		<u>Paclitaxel</u> 17,4	<u>Paclitaxel</u> 309,75 mg (1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg)	<u>Paclitaxel</u> 5.742 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib	Teilpopulation 2 <sup>f</sup>	<u>Pembrolizumab</u> 8,7-17,4	<u>Pembrolizumab</u> 200 mg (2 Durchstechflaschen à 100 mg)  oder 400 mg (4 Durchstechflaschen à 100 mg)	<u>Pembrolizumab</u> 3.480 mg
		<u>Lenvatinib</u> 365	<u>Lenvatinib</u> 20 mg (2 Kapseln à 10 mg)	<u>Lenvatinib</u> 7.300 mg

Quelle: [3].

a: Die Berechnungen der Behandlungsdauer wurden auf eine Nachkommastelle gerundet in Excel durchgeführt und entsprechend dargestellt.

b: Die Berechnungen des Verbrauchs und der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet in Excel durchgeführt und entsprechend dargestellt.

c: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von Durvalumab in Kombination mit Olaparib nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit mindestens stabiler Erkrankung (SD) kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

d: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von Olaparib in Kombination mit Durvalumab nach Abschluss der Chemotherapie) in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit mindestens stabiler Erkrankung (SD) kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

e: Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen.

f: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen EPAR-Produktinformationen bzw. Fachinformationen sowie der S3-Leitlinie entnommen [1, 2, 4-8].

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF erfolgte die Berechnung der KOF auf Basis der Formel von Du Bois [9]:

$$\text{KOF [m}^2\text{]}=0,007184\times\text{Körpergewicht [kg]}^{0,425}\times\text{Körpergröße [cm]}^{0,725}$$

Laut dem Statistischen Bundesamt beträgt das durchschnittliche Körpergewicht bei Frauen in Deutschland 69,2 kg und die durchschnittliche Körpergröße 165,8 cm [10]. Bei Anwendung der Formel von Du Bois ergibt sich eine durchschnittliche KOF für eine erwachsene Patientin von 1,77 m<sup>2</sup>.

Bei Dosierungen über die AUC erfolgt die Berechnung anhand der Calvert Formel [11, 12]:

$$\text{Dosis [mg]}=\text{AUC}\times(\text{glomeruläre Filtrationsrate}+25)$$

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ermöglicht eine grobe Einschätzung der Nierenfunktion und wird für Frauen anhand folgender Formel berechnet [13]:

$$\text{GFR}=0,85\times([\text{140}-\text{Alter}]/\text{Serumkreatinin})\times(\text{Körpergewicht}/72)$$



Laut dem Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung beträgt das durchschnittliche Alter von Frauen in Deutschland 45,9 Jahre [14]. Für den Laborparameter Serumkreatinin wird der Referenzbereich für Frauen mit 0,5-1,0 mg/dl angegeben [13]. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 0,75 mg/dl. Für das durchschnittliche Körpergewicht werden auch hier die Daten der Durchschnittsbevölkerung herangezogen (69,2 kg) [10]. Entsprechend ergibt sich eine durchschnittliche GFR von 102,50 ml/min.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Durvalumab	IMFINZI® 50 mg/ml, 120 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AstraZeneca AB) 533,61 €	502,69 [28,92 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
	IMFINZI® 50 mg/ml, 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AstraZeneca AB) 2.167,38 €	2.044,89 [120,49 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
Carboplatin	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 34,66 €	31,55 [1,11 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 83,06 €	77,66 [3,40 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 300,84 €	285,10 [13,74 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
Paclitaxel	axitaxel <sup>®</sup> 6 mg/ml, 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AxioNovo GmbH) 94,76 €	88,80 [3,96 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
	axitaxel <sup>®</sup> 6 mg/ml, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AxioNovo GmbH) 845,77 €	804,17 [39,60 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
Olaparib	Lynparza <sup>®</sup> 150 mg Filmtabletten Packung mit 112 Stück (AstraZeneca AB) 4.763,36 €	4.492,62 [268,74 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Carboplatin	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 34,66 €	31,55 [1,11 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 83,06 €	77,66 [3,40 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 300,84 €	285,10 [13,74 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
Paclitaxel	axitaxel <sup>®</sup> 6 mg/ml 30 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AxioNovo GmbH) 94,76 €	88,80 [3,96 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
	axitaxel <sup>®</sup> 6 mg/ml 300 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AxioNovo GmbH) 845,77 €	804,17 [39,60 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100mg/4ml (Merck Sharp & Dohme B.V.) 2.743,07 €	2.587,70 [153,37 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
Lenvatinib	Lenvima® 10 mg Hartkapseln (Eisai GmbH) 1.548,19 €	1.461,07 [85,12 <sup>a</sup> ; 2,00 <sup>b</sup> ]
<p>Quelle: [1-7, 15].</p> <p>a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V.</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V Absatz 1a.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.08.2024) entnommen. Die Kostenberechnung wird im Folgenden für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel beispielhaft erklärt:

Der Preis von 2.044,89 € für eine Packung IMFINZI® (500 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) errechnet sich aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) gemäß Lauer-Taxe (2.167,38 €), abzüglich:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (gemäß Lauer-Taxe): 120,49 €
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1a § 130 SGB V: 2,00 €

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt [3].

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
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	Zielpopulation gemäß AWG	<u>Durvalumab in Kombination mit CTx</u>		
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	4-6
		Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) <sup>b,c</sup>	1	4-6
		<u>Carboplatin</u>		
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	4-6
		<u>Paclitaxel</u>		
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	4-6
Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> 20 mg Tabletten, 2 Stück)	1	4-6		
Dimetinden (Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 1 ml/10 kg i. v.)	1	4-6		
Cimetidin (H2Blocker-ratiopharm <sup>®</sup> 200 mg/2 ml Injektionslösung, 300 mg i. v.)	1	4-6		
<u>Anschließend<sup>d, e</sup> Olaparib in Kombination mit Durvalumab</u>				
<u>Durvalumab</u>				
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	8,5-10		
Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) <sup>b, f</sup>	1	8,5-10		
<u>Olaparib</u>				
-	-	-	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Carboplatin+ Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) <sup>g</sup>	<u>Carboplatin</u> Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	17,4
		<u>Paclitaxel</u> Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) <sup>b,h</sup>	1	17,4
		Dexamethason (Dexamethason TAD <sup>®</sup> 20 mg Tabletten, 2 Stück)	1	17,4
		Dimetinden (Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 1 mg/10 kg i. v.)	1	17,4
		Cimetidin (H2Blocker-ratiopharm <sup>®</sup> 200 mg/2 ml Injektionslösung, 300 mg i. v.)	1	17,4
Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib	Teilpopulation 2 <sup>i</sup>	<u>Pembrolizumab</u> Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) <sup>b</sup>	1	17,4
		<u>Lenvatinib</u> -	-	-
<p>Quelle: [1-7, 16-18].</p> <p>a: Die Berechnungen der Behandlungsdauer wurden auf eine Nachkommastelle gerundet in Excel durchgeführt und entsprechend dargestellt.</p> <p>b: Die in dieser Tabelle angegebenen Infusionszeiten wurden anhand der EPAR-Produktinformation bzw. Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel ermittelt.</p> <p>c: Die angegebene Infusionszeit bezieht sich auf die Gesamtdauer der Behandlung pro Tag und ergibt sich aus der intravenösen Verabreichung von Durvalumab über einen Zeitraum von einer Stunde, der intravenösen Anwendung von Paclitaxel über drei Stunden sowie der Kurzzeitinfusion (15-60 Minuten) zur Verabreichung von Carboplatin.</p>				

d: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von Durvalumab in Kombination mit Olaparib nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit mindestens stabiler Erkrankung (SD) kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

e: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von Olaparib in Kombination mit Durvalumab nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit mindestens stabiler Erkrankung (SD) kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

f: Die angegebene Infusionszeit bezieht sich auf die Gesamtdauer der Behandlung pro Tag und ergibt sich aus der intravenösen Verabreichung von Durvalumab über einen Zeitraum von einer Stunde.

g: Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen.

h: Die angegebene Infusionszeit bezieht sich auf die Gesamtdauer der Behandlung pro Tag und ergibt sich aus der intravenösen Anwendung von Paclitaxel über drei Stunden sowie der Kurzzeitinfusion (15-60 Minuten) zur Verabreichung von Carboplatin.

i: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den EPAR-Produktinformationen bzw. Fachinformationen der Wirkstoffe des zu bewertenden Arzneimittels, der Kombinationswirkstoffe sowie der Wirkstoffe der zVT entnommen [1, 2, 4-7, 16-18]. Es werden nur mit der Anwendung des Arzneimittels und der zVT unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Gemäß dem Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren zu Durvalumab mit Beschlussfassung vom 05.10.2023 berücksichtigt der G-BA aktuell Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe [19]. In der aktuellen Fassung der Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen mit Stand 01.03.2022, werden bislang Kosten von 71,00 € bzw. 81,00 € als Zuschläge angegeben [20]. Als Grundlage der vorliegenden Kostenberechnung für die Herstellung parenteraler Lösungen wird der Beschluss des G-BA im o.g. Nutzenbewertungsverfahren zu Durvalumab herangezogen [19]. Die Wirkstoffe der zVT, Carboplatin, Paclitaxel und Pembrolizumab werden entsprechend der Fachinformationen ebenfalls als intravenöse Infusion verabreicht, sodass hier Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen anfallen [1, 4, 6, 7].

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel hat bei allen Patientinnen vor der Behandlung eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten zu erfolgen. Hierbei erfolgt die Prämedikation mit 20 mg Dexamethason als orale Gabe zwölf und sechs Stunden vor der Paclitaxel-Infusion (entspricht zwei Tabletten Dexamethason TAD® 20 mg pro Behandlung). Die Prämedikation mit Dimetinden (Histakut Dimetindenmaleat 1mg/ml Injektionslösung) erfolgt intravenös 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Infusion in einer Dosierung von 1 ml pro 10 kg Körpergewicht. Die Vorbehandlung mit 300 mg Cimetidin (H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung) erfolgt ebenfalls intravenös 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Infusion [6]. Für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT fallen bezüglich Paclitaxel und Carboplatin keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen, bei der Verordnung sonstiger Leistungen sowie bezüglich der Hilfstaxe an.

Für Olaparib werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA im aktuellen abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Olaparib [21].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern <sup>a</sup>	100,00
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen <sup>a</sup>	100,00
Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101)	19,69
Infusion; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	8,00
<b>Prämedikation Paclitaxel</b>	
Dexamethason TAD® 20 mg Tabletten (Packung mit 10 Stück (PZN 13721907), mit 20 Stück (PZN 13721913) oder mit 50 Stück (PZN 13721936))	4,68-6,08
Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung 4 mg (PZN 14039916)	6,57
H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung (PZN 4109633)	3,48
Quelle: [3, 6, 15-20, 22].	
a: Wird über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3, Teil 2, Ziffer 8“ abgerechnet.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-16 beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.08.2024), dem Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)- Katalog (Stand: drittes Quartal 2024) und dem Beschluss zur Hilfstaxe des G-BA [15, 19, 20, 22].

Die Kosten für Dexamethason TAD<sup>®</sup> richten sich nach der Größe der benötigten Packung in Abhängigkeit von der Anzahl der durchgeführten Zyklen (zehn Tabletten, 20 Tabletten oder 50 Tabletten) und betragen nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 2,34-3,04 € pro Tablette. Bei einer Prämedikation mit jeweils einer Tablette Dexamethason TAD<sup>®</sup> ca. zwölf und sechs Stunden vor der Paclitaxel-Infusion ergibt sich ein Verbrauch von zwei Tabletten und damit Kosten in Höhe von 4,68-6,08 €.

Die Kosten für Histakut Dimetindenmaleat betragen nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 3,29 € pro Einheit (4 ml Injektionslösung). Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von Frauen in Deutschland von 69,2 kg [10] ergibt sich ein Bedarf von 6,92 ml pro Behandlung und Kosten in Höhe von 6,57 €.

Die Kosten für H2Blocker-ratiopharm<sup>®</sup> betragen nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 1,74 € pro Ampulle (200 mg/2 ml Injektionslösung). Bei einem Bedarf von 300 mg pro Behandlung betragen die Kosten 3,48 €.

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
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	Zielpopulation gemäß AWG	<u>Durvalumab in Kombination mit CTx</u> Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) <sup>a,b</sup>	78,76-118,14
		<u>Paclitaxel</u> Dexamethason (Dexamethason TAD® 20 mg Tabletten, 2 Stück)	30,42-52,09
		Dimetinden (Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 1 ml/10 kg i. v.)	32,68-49,39
		Cimetidin (H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung, 300 mg i. v.)	17,40-34,80
		<u>Anschließend<sup>c</sup> Olaparib in Kombination mit Durvalumab</u> Infusion; Dauer 60 mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) <sup>a</sup>	167,37-196,90
		<b>Summe (Spanne)<sup>d</sup></b>	<b>326,81-451,22</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Carboplatin+Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) <sup>e</sup>	<u>Paclitaxel</u> Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) <sup>a,f</sup>	342,61
		Dexamethason (Dexamethason TAD® 20 mg Tabletten, 2 Stück)	81,35
		Dimetinden (Histakut Dimentindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 1 mg/10 kg i. v.)	114,35
		Cimetidin (H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung, 300 mg i. v.)	60,55
		<b>Summe</b>	<b>598,86</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib	Teilpopulation 2 <sup>g</sup>	<u>Pembrolizumab</u> Infusion; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	69,60-139,20
		<b>Summe (Spanne)</b>	<b>69,60-139,20</b>

Quelle: [1-6, 15-20, 22].

a: Die in dieser Tabelle angegebenen Infusionszeiten wurden anhand der EPAR-Produktinformation bzw. Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel ermittelt.

b: Die angegebene Infusionszeit bezieht sich auf die Gesamtdauer der Behandlung pro Tag und ergibt sich aus der intravenösen Verabreichung von Durvalumab über einen Zeitraum von einer Stunde, der intravenösen Anwendung von Paclitaxel über drei Stunden sowie der Kurzzeitinfusion (15-60 Minuten) zur Verabreichung von Carboplatin.

c: Die angegebene Infusionszeit bezieht sich auf die Gesamtdauer der Behandlung pro Tag und ergibt sich aus der intravenösen Verabreichung von Durvalumab über einen Zeitraum von einer Stunde.

d: 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 Durvalumab in Kombination mit Olaparib 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 Zusatzkosten pro Patient pro Jahr berücksichtigt.

e: Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen.

f: Die angegebene Infusionszeit bezieht sich auf die Gesamtdauer der Behandlung pro Tag und ergibt sich aus der intravenösen Anwendung von Paclitaxel über drei Stunden sowie der Kurzzeitinfusion (15-60 Minuten) zur Verabreichung von Carboplatin.

g: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
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	Zielpopulation gemäß AWG	<u>Durvalumab in Kombination mit CTx</u> 18.369,88-27.544,82	78,76-118,14	400-600	18.848,64-28.272,96
		<u>Carboplatin</u> 1.266,60-2.365,83	-	400-600	1.666,60-2.965,83
		<u>Paclitaxel</u> 3.571,88-5.357,82	80,68-136,18	400-600	4.052,56-6.094,00
		<u>Anschließend<sup>a, b</sup> Olaparib in Kombination mit Durvalumab</u>			
		<u>Durvalumab</u> 52.144,70-61.346,70	167,37-196,90	850,00-1.000,00	53.162,06-62.543,60
	<u>Olaparib</u> 38.347,72-45.086,65	-	-	38.347,72-45.086,65	
<b>Summe (Spanne):</b>					<b>128.376,64-132.508,67</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Carboplatin+ Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) <sup>d</sup>	<u>Carboplatin</u> 5.509,71-6.860,92	-	1.740,00	7.249,71-8.600,92
		<u>Paclitaxel</u> 15.537,68	598,86	1.740,00	17.876,54
<b>Summe (Spanne): 25.126,25-26.477,46</b>					
Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib	Teilpopulation 2 <sup>c</sup>	<u>Pembrolizumab</u> 90.051,96	69,60-139,20	870,00-1.740,00	90.991,56-91.931,16
		<u>Lenvatinib</u> 35.552,70	-	-	35.552,70
<b>Summe (Spanne): 126.544,26-127.483,86</b>					
<p>Quelle: [3].</p> <p>a: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von Durvalumab in Kombination mit Olaparib nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit mindestens stabiler Erkrankung (SD) kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.</p> <p>b: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von Olaparib in Kombination mit Durvalumab nach Abschluss der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit mindestens stabiler Erkrankung (SD) kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.</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 Durvalumab in Kombination mit Olaparib 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>d: Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen.</p> <p>e: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt.</p> <p>Die Berechnung erfolgte mit auf zwei Nachkommastellen gerundeten Zahlen in Excel.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Marktumfeld in der Indikation Endometriumkarzinom ist aufgrund kürzlicher und erwarteter Zulassungen sehr dynamisch. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Olaparib im vorliegenden AWG ist derzeit nicht möglich. Einige der Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Olaparib haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

#### Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß EPAR-Produktinformation von Durvalumab innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patient:innen mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke).

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß EPAR-Produktinformation von Olaparib innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patient:innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen und sollte nur stattfinden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.
- Patient:innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen.
- Patient:innen mit einer oder mehreren Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der EPAR-Produktinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Für keine der aufgezählten Gruppen gibt es belastbare Informationen, die zur Ermittlung einer Schätzzahl hinsichtlich ihres durchschnittlichen Anteils an der gesamten Zielpopulation herangezogen werden könnten.

## Therapieabbrüche

Ein Unterbrechen bzw. der Abbruch einer Therapie mit Durvalumab oder Olaparib ist gemäß der EPAR-Produktinformationen vorgesehen für:

- Patient:innen, bei denen schwere oder lebensbedrohliche immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten (z. B. immunvermittelte Kolitis, Hepatitis, Pneumonitis oder Myokarditis).
- Patient:innen, bei denen Nebenwirkungen auftreten (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Anämie), sofern dies als notwendig erachtet wird.
- Patient:innen, die eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen.
- Patient:innen, bei denen ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) und/oder akute myeloische Leukämie (AML) während der Therapie festgestellt werden, und für die eine zusätzliche onkologische Therapie empfohlen wird.
- Patient:innen, die neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln, oder bei denen eine radiologische Anomalie auftritt.
- Patient:innen, die während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln.

In der Studie DUO-E brachen 50 Patientinnen (26,2%) mit pMMR-Status im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm und 37 Patientinnen (19,5%) im Vergleichsarm die Therapie aufgrund behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse ab. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm 46,0 Wochen und im Vergleichsarm 37,9 Wochen (durch die Food and Drug Administration (FDA) geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023, vgl. Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

Gemäß EPAR-Produktinformation erfolgt die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Entsprechend besteht die Möglichkeit, dass Patient:innen die Therapie vor Übergang in die Erhaltungsphase abbrechen müssen. In der Studie DUO-E brachen 40 Patientinnen (20,9%) mit pMMR-Status im Durvalumab+CTx+Olaparib-Arm und 48 Patientinnen (25%) im Vergleichsarm die Therapie vor Beginn der Erhaltungsphase ab [23].

## Patientenpräferenzen

In der Studie DUO-E wurde im Vergleich zur zVT Carboplatin+Paclitaxel bei einer Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab als Erhaltungsphase bei erwachsenen Patientinnen, deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel nicht progredient war, das Sterberisiko klinisch relevant verringert (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1). Obwohl die Möglichkeit besteht, dass ein Teil der Patient:innen eine Therapie mit Olaparib in Kombination mit Durvalumab aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand der Patient:innen, Vorliegen weiterer Komorbiditäten) oder aufgrund von Patientenpräferenzen (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe), ablehnen könnte, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patient:innen diese Behandlung bevorzugt.

**Marktanteil (ambulant/stationär)**

Zu diesem Aspekt liegen keine konkreten Angaben vor. In der Regel wird die Therapie ambulant durchgeführt. Durvalumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben. Die intravenöse Verabreichung von Carboplatin erfolgt über 15-60 Minuten. Paclitaxel wird als 3-stündige intravenöse Infusion verabreicht. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich durch die zusätzliche Gabe von Durvalumab zu Carboplatin+ Paclitaxel die Anzahl stationärer Gaben erhöht. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass der überwiegende Teil der Patientinnen ambulant versorgt werden kann.

Olaparib wird oral verabreicht. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass der überwiegende Teil der Patient:innen ambulant versorgt werden kann.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnittes ergeben sich keine erheblichen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.



### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und den Wirkstoffen der zVT sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen den EPAR-Produktinformationen bzw. Fachinformationen sowie der S3-Leitlinie [1, 2, 4-8, 16-18]. Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer Taxe (Stand: 01.08.2024) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte berechnet [3, 15, 19, 20, 22].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Lynparza® (Olaparib). 0000.
3. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zVT. 2024.
4. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Juli 2024]. 2024.
5. Eisai GmbH. Fachinformation. Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. [Stand: März 2024]. 2024.
6. AxioNovo GmbH. Fachinformation. axitaxel® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Februar 2020]. 2020.
7. Bendalis GmbH. Fachinformation. Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Januar 2023]. 2023.

8. 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.
9. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
10. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen; Endergebnisse des Mikrozensus 2021. [Stand: 27. März 2023]. 2023 [18.06.2024]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>.
11. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol. 1989;7(11):1748-56.
12. Medscape WebMD LLC. Carboplatin AUC Dosing (Calvert) 2020 [18.06.2024]. Available from: <https://reference.medscape.com/calculator/169/carboplatin-auc-dosing-calvert>.
13. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin 2024 [18.06.2024]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>
14. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB). Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022) 2022 [18.07.2024]. Available from: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>.
15. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 01.08.2024]. 2024 [02.08.2024]. Available from: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
16. TAD Pharma GmbH. Fachinformation. Dexamethason TAD® 20 mg/ - 40 mg Tabletten. [Stand: Januar 2022]. 2022.
17. ratiopharm GmbH. Fachinformation. H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung [Stand: Dezember 2013]. 2013.
18. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation. Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung [Stand: Februar 2018]. 2018.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) [Stand: 05.10.2023]. BAnz AT. 2023;29.11.2023 B3.

20. Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und Deutscher Apothekerverband (DAV). Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [Stand: 01.03.2022]. 2022 [08.07.2024]. Available from: [https://gkvspitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://gkvspitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-mutiert, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) [Stand: 21.09.2023]. 2023.
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 3. Quartal 2024]. 2024.
23. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie DUO-E. 2024.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben wurden der EPAR-Produktinformation von Lynparza® entnommen [1].

#### **Dosierung und Art der Anwendung [gemäß Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation]**

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

#### ***Erstlinien-Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MMR-Profizenz (pMMR) in Kombination mit Durvalumab:***

Bevor eine Behandlung begonnen wird, muss bei den Patientinnen ein profizienter Mismatch-Reparatur(pMMR)-Tumorstatus mittels einer validierten Testmethode bestätigt worden sein (siehe Abschnitt 5.1 der EPAR-Produktinformation).

#### ***Dosierung***

Lynparza ist als 100-mg- und 150-mg-Tablette erhältlich.

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.

#### ***Lynparza in Kombination mit Durvalumab***

Wenn Lynparza in Kombination mit Durvalumab für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MMR-Profizenz (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 (siehe Abschnitt 5.1 der EPAR-Produktinformation). Es wird auf die vollständige Fachinformation für Durvalumab verwiesen.

### ***Dauer der Behandlung***

*Erstlinien-Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MMR-Profizienz (pMMR) in Kombination mit Durvalumab:*

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.

### ***Vergessene Dosis***

Wenn ein Patient die Einnahme einer Lynparza-Dosis vergessen hat, sollte die nächste normale Dosis zur geplanten Zeit eingenommen werden.

### ***Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen***

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).

Es wird empfohlen, die Dosis auf 250 mg (eine 150-mg-Tablette und eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 500 mg) zu reduzieren.

Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine Reduktion auf 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) empfohlen.

### ***Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Alternative Substanzen sollten in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 100 mg (eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg). Wenn ein moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 150 mg (eine 150-mg-Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der EPAR-Produktinformation).

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

#### *Beeinträchtigung der Nierenfunktion*

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitt 5.2 der EPAR-Produktinformation).

Lynparza kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Lynparza wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden. Lynparza darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Der Patient sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

#### *Beeinträchtigung der Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der EPAR-Produktinformation). Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden.

#### *Patienten nicht kaukasischer Abstammung*

Für Patienten nicht kaukasischer Abstammung liegen begrenzte klinische Daten vor. Allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der EPAR-Produktinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lynparza bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

Lynparza ist zum Einnehmen. Lynparza-Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und somit weder gekaut, zerbrochen, aufgelöst oder zerteilt werden. Lynparza-Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

#### **Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der EPAR-Produktinformation]**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der EPAR-Produktinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6 der EPAR-Produktinformation).

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [gemäß Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation]*****Hämatologische Toxizität***

Bei Patienten, die mit Lynparza behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Bei Anwendung von Lynparza in Kombination mit Durvalumab wurde über eine Aplasie der roten Zelllinie (pure red cell aplasia, PRCA) (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation) und/oder autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) berichtet.

Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten  $\leq$ CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation).

Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden. Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen. Wenn PRCA oder AIHA bestätigt werden, sollte die Behandlung mit Lynparza und Durvalumab abgesetzt werden.

***Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie***

Die Gesamtinzidenz des myelodysplastischen Syndroms/der akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) bei Patienten, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-Follow-up) erhielten, betrug  $<1,5\%$ , mit einer höheren Inzidenz bei Patientinnen mit BRCAm Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom. Diese Patientinnen hatten mindestens zwei vorangegangene Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten und wurden über 5 Jahre nachbeobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patienten, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen  $<6$  Monaten und  $>4$  Jahren.

Bei Verdacht auf MDS/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.

### ***Venöse thromboembolische Ereignisse***

Bei mit Lynparza behandelten Patienten sind venöse thromboembolische Ereignisse, vorwiegend Fälle von Lungenembolie, ohne konsistentes klinisches Muster aufgetreten. Bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ebenfalls eine Androgenentzugstherapie erhielten, wurde eine höhere Inzidenz im Vergleich zu den anderen zugelassenen Indikationen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Venenthrombose und einer Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Patienten mit einem venösen thromboembolischen Ereignis (VTE) in der Vorgeschichte können ein höheres Risiko für ein erneutes Auftreten haben und sollten entsprechend überwacht werden.

### ***Pneumonitis***

Pneumonitis, darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, wurde bei <1,0% der Patienten berichtet, die Lynparza in klinischen Studien erhielten. Die Berichte über Pneumonitis hatten kein konsistentes klinisches Muster und wurden von einer Reihe anderer prädisponierender Faktoren überlagert (Krebs und/oder Metastasen in der Lunge, zugrunde liegende Lungenkrankung, Rauchen in der Vorgeschichte, und/oder vorherige Chemotherapie und Strahlentherapie). 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.

### ***Lebertoxizität***

Bei mit Olaparib behandelten Patienten wurden Fälle von Lebertoxizität berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Bei Auftreten klinischer Symptome oder Anzeichen, die auf Lebertoxizität hindeuten, sind eine umgehende klinische Beurteilung des Patienten sowie eine Messung der Leberwerte durchzuführen. Bei Verdacht auf einen arzneimittelbedingten Leberschaden (drug-induced liver injury, DILI) sollte die Behandlung unterbrochen werden. Im Falle eines schweren arzneimittelbedingten Leberschadens sollte ein Behandlungsabbruch in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch vertretbar ist.

### ***Embryo-fetale Toxizität***

Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Lynparza den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 300 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.



***Schwangerschaft/Empfängnisverhütung***

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. Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen (siehe Abschnitt 4.6 der EPAR-Produktinformation).

***Wechselwirkungen***

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der EPAR-Produktinformation). Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der EPAR-Produktinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. 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 (siehe Abschnitt 4.5 der EPAR-Produktinformation).

***Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100-mg- bzw. 150-mg-Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen [gemäß Abschnitt 4.5 der EPAR-Produktinformation]*****Pharmakodynamische Wechselwirkungen***

Klinische Studien von Olaparib in Kombination mit anderen onkologischen Arzneimitteln, einschließlich DNA-schädigender Wirkstoffe, zeigen eine Potenzierung und Verlängerung der myelosuppressiven Toxizität. Die als Monotherapie empfohlene Lynparza-Dosis ist nicht für eine Kombinationstherapie mit myelosuppressiven onkologischen Arzneimitteln geeignet.

Die Kombination von Olaparib mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Lynparza angewendet werden, und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

***Pharmakokinetische Wechselwirkungen******Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib***

CYP3A4/5 sind die Isoenzyme, die hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich sind.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche  $C_{max}$  von Olaparib um 42% (90%-KI: 33-52%) und die durchschnittliche AUC um 170% (90%-KI: 144-197%) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzym zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation). Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden. Die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 100 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der EPAR-Produktinformation). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Rifampicin, einem bekannten CYP3A-Induktor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche  $C_{max}$  von Olaparib um 71% (90%-KI: 76-67%) und die durchschnittliche AUC um 87% (90%-KI: 89-84%) reduzierte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Induktoren dieses Isoenzym (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Nevirapin, Phenobarbital und Johanniskraut) zusammen mit Lynparza nicht empfohlen, da die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann. Das Ausmaß der Wirkung von moderaten bis starken Induktoren (z. B. Efavirenz, Rifabutin) auf die Olaparib-Exposition ist nicht nachgewiesen, daher wird die Anwendung von Lynparza zusammen mit diesen Arzneimitteln ebenfalls nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation).

#### *Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel*

Olaparib inhibiert CYP3A4 *in vitro* und es wird angenommen, dass Olaparib *in vivo* ein schwacher CYP3A-Inhibitor ist. Daher ist Vorsicht geboten, wenn sensitive CYP3A-Substrate oder Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Simvastatin, Cisaprid, Ciclosporin, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, Pimozid, Sirolimus, Tacrolimus und Quetiapin) mit Olaparib kombiniert werden. Bei Patienten, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

*In vitro* ist eine Induktion von CYP1A2, 2B6 und 3A4 gezeigt worden, wobei die Induktion von CYP2B6 höchstwahrscheinlich von klinisch relevantem Ausmaß ist. Das Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein (P-gp) kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Olaparib die Exposition von Substraten dieser Stoffwechsellenzyme und Transportproteine reduzieren. Die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der EPAR-Produktinformation).

In vitro inhibiert Olaparib den Efflux-Transporter P-gp ( $IC_{50}=76\ \mu M$ ). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib klinisch relevante Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten (z. B. Simvastatin, Pravastatin, Dabigatran, Digoxin und Colchicin) hervorrufen kann. Bei Patienten, die diese Arzneimittel zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 und MATE2K ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib die Exposition von Substraten des BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin), der OATP1B1 (z. B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine und Valsartan), OCT1 (z. B. Metformin), OCT2 (z. B. Serumkreatinin), OAT3 (z. B. Furosemid und Methotrexat), MATE1 (z. B. Metformin) und MATE2K (z. B. Metformin) erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Kombination mit Anastrozol, Letrozol und Tamoxifen*

Zur Bewertung der Kombination von Olaparib mit Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen wurde eine klinische Studie durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit [gemäß Abschnitt 4.6 der EPAR-Produktinformation]**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lynparza nicht schwanger werden und bei Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Ein Schwangerschaftstest sollte bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden und regelmäßig während der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 6 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, es sei denn, Enthaltbarkeit ist die gewählte Verhütungsmethode (siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation). Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen.

Da es nicht ausgeschlossen werden kann, dass Olaparib durch eine Enzym-Induktion die Exposition von CYP2C9-Substraten verringern könnte, kann die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Gabe von Olaparib reduziert sein. Daher sollte eine zusätzliche nicht hormonelle Kontrazeptionsmethode während der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der EPAR-Produktinformation). Für Frauen mit hormonabhängigem Krebs sollten zwei nicht hormonelle Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden.

### ***Schwangerschaft***

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei der Ratte bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der humantherapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3 der EPAR-Produktinformation). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Olaparib bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus von Olaparib sollte Lynparza jedoch während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie und noch 6 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. (Siehe vorherigen Abschnitt „Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung“ für weitere Informationen über Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests.)

### ***Stillzeit***

Tierstudien zur Exkretion von Olaparib in die Muttermilch liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. In Anbetracht der pharmakologischen Eigenschaften des Produktes darf während der Lynparza-Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3 der EPAR-Produktinformation).

### ***Fertilität***

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. In Tierstudien wurde kein Effekt auf die Empfängnis beobachtet, aber es zeigten sich negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben (siehe Abschnitt 5.3 der EPAR-Produktinformation).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen [gemäß Abschnitt 4.7 der EPAR-Produktinformation]**

Lynparza hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Lynparza einnehmen, können Fatigue, Asthenie oder Schwindel auftreten. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

### **Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation]**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Unter Lynparza kam es zu Nebenwirkungen von meist leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), die im Allgemeinen keinen Therapieabbruch notwendig machten. Bei Patienten, die Lynparza als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$ ) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Fatigue/Asthenie, Anämie, Erbrechen, Diarrhö, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Neutropenie, Dysgeusie, Husten, Leukopenie, Schwindel, Dyspnoe und Dyspepsie.

Nebenwirkungen des Grades  $\geq 3$ , die bei  $>2\%$  der Patienten auftraten, waren Anämie (14%), Neutropenie (5%), Fatigue/Asthenie (4%), Leukopenie (2%) und Thrombozytopenie (2%). Nebenwirkungen, die bei der Monotherapie am häufigsten zu Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen führten, waren Anämie (16%), Übelkeit (7%), Fatigue/Asthenie (6%), Neutropenie (6%) und Erbrechen (6%). Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führten, waren Anämie (1,7%), Übelkeit (0,9%), Fatigue/Asthenie (0,8%), Thrombozytopenie (0,7%), Neutropenie (0,6%) und Erbrechen (0,5%).

Wenn Lynparza in Kombination mit Bevacizumab beim Ovarialkarzinom, in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon beim Prostatakarzinom oder in Kombination mit Durvalumab nach der Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie beim Endometriumkarzinom angewendet wird, entspricht das Sicherheitsprofil im Allgemeinen dem der Einzelsubstanzen.

Bei Anwendung in Kombination mit Durvalumab nach der Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie führten unerwünschte Ereignisse bei 59,9% der Patientinnen zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion von Olaparib. Bei 10,9% der Patientinnen führten sie zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie mit Olaparib. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion von Olaparib führten, waren Anämie (20,8%), Übelkeit (8,3%), Neutropenie (7,3%), Fatigue/Asthenie (5,7%), Thrombozytopenie (4,2%), Erbrechen (4,2%), erhöhter Kreatininwert im Blut (3,1%), Leukopenie (3,1%), verminderter Appetit (2,6%) und Diarrhö (2,1%). Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen von Olaparib führten, waren Anämie (3,6%) und Neutropenie (1%).

### ***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 4499 Patienten mit soliden Tumoren, die Lynparza als Monotherapie im Rahmen klinischer Studien in der empfohlenen Dosierung erhielten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie mit bekannter Patientenexposition erhielten. Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 3-19 aufgelistet. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-19: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<b>Gelegentlich</b> Myelodysplastisches Syndrom / Akute myeloische Leukämie <sup>a</sup>	<b>Gelegentlich</b> Myelodysplastisches Syndrom / Akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <sup>b</sup>	<b>Sehr häufig</b> Anämie <sup>a</sup> , Neutropenie <sup>a</sup> , Leukopenie <sup>a</sup> <b>Häufig</b> Lymphopenie <sup>a</sup> , Thrombozytopenie <sup>a</sup>	<b>Sehr häufig</b> Anämie <sup>a</sup> <b>Häufig</b> Neutropenie <sup>a</sup> , Thrombozytopenie <sup>a</sup> , Leukopenie <sup>a</sup> , Lymphopenie <sup>a</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	<b>Gelegentlich</b> Überempfindlichkeit <sup>a</sup> <b>Selten</b> Angioödem <sup>*</sup>	<b>Selten</b> Überempfindlichkeit <sup>a</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen	<b>Häufig</b> Transaminasen erhöht <sup>a</sup> <b>Nicht bekannt</b> Arzneimittelbedingter Leberschaden <sup>*</sup>	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<b>Sehr häufig</b> Verminderter Appetit	<b>Gelegentlich</b> Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	<b>Sehr häufig</b> Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie <sup>a</sup>	<b>Gelegentlich</b> Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<b>Sehr häufig</b> Husten <sup>a</sup> , Dyspnoe <sup>a</sup>	<b>Häufig</b> Dyspnoe <sup>a</sup> <b>Gelegentlich</b> Husten <sup>a</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	<b>Sehr häufig</b> Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie <b>Häufig</b> Stomatitis <sup>a</sup> , Schmerzen im Oberbauch	<b>Häufig</b> Erbrechen, Übelkeit <b>Gelegentlich</b> Stomatitis <sup>a</sup> , Diarrhö <b>Selten</b> Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<b>Häufig</b> Hautausschlag <sup>a</sup> <b>Gelegentlich</b> Dermatitis <sup>a</sup> <b>Selten</b> Erythema nodosum	<b>Gelegentlich</b> Hautausschlag <sup>a</sup> <b>Selten</b> Dermatitis <sup>a</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<b>Sehr häufig</b> Fatigue (einschließlich Asthenie)	<b>Häufig</b> Fatigue (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen <sup>b</sup>	<b>Häufig</b> Erhöhter Kreatininwert im Blut <b>Gelegentlich</b> Erhöhtes mittleres Zellvolumen	<b>Selten</b> Erhöhter Kreatininwert im Blut
Gefäßerkrankungen	<b>Häufig</b> Venöse Thromboembolie <sup>a</sup>	<b>Häufig</b> Venöse Thromboembolie <sup>a</sup>

a: MDS/AML schließt die bevorzugten Begriffe (preferred terms, PTs) akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom und myeloische Leukämie ein. Anämie schließt die PTs Anämie, makrozytäre Anämie, Erythropenie, Abnahme des Hämatokritwertes, Abnahme des Hämoglobinwertes, normozytäre Anämie und Abnahme der Anzahl roter Blutzellen ein. Neutropenie schließt die PTs febrile Neutropenie, Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und Abnahme der Neutrophilenanzahl ein. Thrombozytopenie schließt die PTs Abnahme der Thrombozytenanzahl und Thrombozytopenie ein. Leukopenie schließt die PTs Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein. Lymphopenie schließt die PTs Abnahme der Lymphozytenanzahl und Lymphopenie ein. Überempfindlichkeit schließt die PTs Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel und Überempfindlichkeit ein. Transaminasen erhöht schließt die PTs Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leberenzym erhöht und Hypertransaminasämie ein. Dysgeusie schließt die PTs Dysgeusie und Geschmacksstörung ein. Husten schließt die PTs Husten und produktiver Husten ein. Dyspnoe schließt die PTs Dyspnoe und Dyspnoe bei Belastung ein. Stomatitis schließt die PTs aphthöse Ulzeration, Ulzeration im Mund und Stomatitis ein. Ausschlag schließt die PTs Erythem, exfoliativer Hautausschlag, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag und pruritischer Ausschlag ein. Dermatitis schließt die PTs Dermatitis und allergische Dermatitis ein. Venöse Thromboembolie schließt die PTs Embolie, Lungenembolie, Thrombose, tiefe Venenthrombose, Thrombose der Vena Cava und Venenthrombose ein.

b: Erfasste Laborergebnisse sind unten dargestellt in den Abschnitten Hämatologische Toxizität und Sonstige Laborergebnisse.

\* Beobachtet nach der Markteinführung.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patientinnen, die Lynparza in Kombination mit Durvalumab nach der Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie erhielten, traten die meisten Nebenwirkungen mit der gleichen oder einer geringeren Häufigkeit auf (unerwünschte Ereignisse aller Grade und des CTCAE-Grades  $\geq 3$ ) als in der oben aufgeführten tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen für die Lynparza-Monotherapie. Nebenwirkungen, die bei Patientinnen, die Lynparza in Kombination mit Durvalumab erhielten, häufiger berichtet wurden, waren Thrombozytopenie und Hautausschlag (Sehr häufig) sowie Überempfindlichkeit (Häufig). Die folgende zusätzliche Nebenwirkung wurde ebenfalls festgestellt:

Tabelle 3-20: Zusätzliche Nebenwirkung berichtet in einer klinischen Studie mit Lynparza in Kombination mit Durvalumab

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	CIOMS-Deskriptor/ Gesamthäufigkeit (Alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit des CTCAE- Grades 3 und darüber
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Aplasie der roten Zelllinie	Häufig	Häufig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

#### *Hämatologische Toxizität*

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gab es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Anämie war die häufigste Nebenwirkung des CTCAE-Grades  $\geq 3$ , die in klinischen Studien berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Anämie betrug ungefähr 4 Wochen (ungefähr 7 Wochen für Ereignisse des CTCAE-Grades  $\geq 3$ ). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In klinischen Studien mit der Tabletten-Darreichungsform betrug die Inzidenz von Anämie 35,2% (14,8% mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betragen 16,4%, 11,1% bzw. 2,1%. 15,6% der mit Olaparib behandelten Patienten benötigten eine oder mehrere Bluttransfusionen. Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Olaparib und Abnahmen des Hämoglobins wurde gezeigt. In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Abnahmen) des CTCAE-Grades  $\geq 2$  gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 21%, bei der absoluten Anzahl von Neutrophilen 17%, Thrombozyten 5%, Lymphozyten 26% und Leukozyten 19% (alle % sind als ungefähre Angaben zu verstehen).

Die Inzidenz von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens von niedrigen oder normalen Baseline-Werten bis über das ULN hinaus betrug ca. 51%. Die Spiegel schienen sich nach einem Behandlungsabbruch wieder zu normalisieren und keine klinischen Konsequenzen zu haben.



Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der EPAR-Produktinformation).

#### *Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie*

MDS/AML sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die über alle Indikationen in klinischen Monotherapie-Studien mit der therapeutischen Dosierung gelegentlich auftraten (0,9%). Die Inzidenz betrug 0,5% einschließlich der während des Langzeitsicherheits-Follow-up berichteten Ereignisse (die Rate wurde basierend auf der gesamten Sicherheitspopulation von 18.576 Patienten berechnet, die mindestens eine orale Dosis von Olaparib im Rahmen von klinischen Studien erhalten hatten). Bei allen Patienten lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben, da alle Patienten zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten hatten. Viele hatten auch andere DNA-schädigende Wirkstoffe und Strahlentherapie erhalten. Die Mehrzahl der Berichte betraf Träger einer Keimbahn-Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens 1 oder 2 (gBRCA1/2). Die Inzidenz der MDS/AML-Fälle war bei Patienten mit gBRCA1m und gBRCA2m ähnlich (1,6% bzw. 1,2%). Einige der Patienten hatten eine Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte.

Bei Patientinnen mit BRCAm Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom, die mindestens zwei vorangegangene Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten hatten und im Rahmen der Studie bis zur Krankheitsprogression behandelt wurden (SOLO2-Studie, Olaparib-Behandlung >2 Jahre bei 45% der Patientinnen), betrug die Inzidenz für MDS/AML nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren 8% bei Patientinnen, die Olaparib erhalten hatten und 4% bei Patientinnen, die Placebo erhalten hatten. Im Olaparib-Arm traten 9 der 16 Fälle mit MDS/AML nach dem Absetzen von Olaparib während des Follow-up zum Überleben auf. Die Inzidenz von MDS/AML wurde im Kontext des verlängerten Gesamtüberlebens im Olaparib-Arm und eines späten Auftretens der MDS/AML beobachtet. Im Erstlinien-Setting, wenn eine Olaparib-Erhaltungstherapie nach einer Linie einer Platin-haltigen Chemotherapie für eine Dauer von 2 Jahren angewendet wird, bleibt das Risiko für MDS/AML gering, 1,5% in der SOLO1-Studie bei einer Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren und 1,1% in der PAOLA-1-Studie bei einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. Zu Risikominimierung und -management siehe Abschnitt 4.4. der EPAR-Produktinformation.

### *Aplasia der roten Zelllinie*

Bei Anwendung von Lynparza in Kombination mit Durvalumab wurde über eine Aplasia der roten Zelllinie (PRCA) berichtet. In einer klinischen Studie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die mit Lynparza in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden, betrug die Inzidenz für PRCA 1,6%. Alle Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 3 oder 4. Nach Absetzen von Lynparza und Durvalumab waren die Ereignisse kontrollierbar. Die Behandlung mit Bluttransfusionen und Immunsuppression wurde bei der Mehrheit der Ereignisse durchgeführt und führte zur Genesung; es gab keine tödlichen Ereignisse. Zu Risikominimierung und -management siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation.

### *Venöse thromboembolische Ereignisse*

Bei Männern mit mCRPC, die Olaparib plus Abirateron als Erstlinientherapie erhielten (PROpel-Studie), betrug die Inzidenz für venöse thromboembolische Ereignisse 8% im Olaparib-plus-Abirateron-Arm und 3,3% im Placebo-plus-Abirateron-Arm. In dieser Studie betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 170 Tage (Bereich: 12 bis 906 Tage). Die Mehrheit der Patienten erholte sich von dem Ereignis und konnte die Olaparib-Behandlung mit medizinischer Standardtherapie fortführen. Patienten mit signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung waren ausgeschlossen. Für kardiovaskuläre Ausschlusskriterien wird auf die Fachinformation für Abirateron (Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation) verwiesen.

### *Sonstige Laborergebnisse*

In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Erhöhungen) des CTCAE-Grades  $\geq 2$  gegenüber dem Ausgangswert beim Blutkreatinin-Spiegel ca. 11%. Daten aus einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine mittlere Erhöhung bis zu 23% gegenüber Baseline, die im Zeitverlauf konsistent blieb und nach dem Behandlungsabbruch zur Baseline zurückkehrte, ohne offensichtliche klinische Folgen. 90% der Patienten hatten Baseline-Kreatininwerte von CTCAE-Grad 0 und 10% von CTCAE-Grad 1.

### *Gastrointestinale Toxizität*

Übelkeit wurde im Allgemeinen sehr früh berichtet, das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Lynparza. Erbrechen wurde in frühen Phasen der Behandlung mit Lynparza berichtet mit erstem Auftreten bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten zwei Monate. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen traten bei der Mehrzahl der Patienten intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.

Bei der Erstlinien-Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms trat bei den Patientinnen Übelkeit (77% unter Olaparib, 38% unter Placebo), Erbrechen (40% unter Olaparib, 15% unter Placebo), Diarrhö (34% unter Olaparib, 25% unter Placebo) und Dyspepsie (17% unter Olaparib, 12% unter Placebo) auf. Übelkeit führte bei 2,3% der mit Olaparib behandelten Patientinnen zum Absetzen der Therapie (CTCAE-Grad 2) und bei 0,8% der mit Placebo behandelten Patientinnen (CTCAE-Grad 1); 0,8% bzw. 0,4% der mit Olaparib behandelten Patientinnen brachen die Therapie ab aufgrund von Erbrechen bzw. Dyspepsie von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 2). Keine der mit Olaparib oder mit Placebo behandelten Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Diarrhö ab. Keine der mit Placebo behandelten Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Erbrechen oder Dyspepsie ab. Übelkeit führte zu Therapieunterbrechungen bzw. Dosisreduktionen bei 14% bzw. 4% der mit Olaparib behandelten Patientinnen. Erbrechen führte zu Unterbrechungen bei 10% der mit Olaparib behandelten Patientinnen; keine der mit Olaparib behandelten Patientinnen reduzierte die Dosierung aufgrund von Erbrechen.

### ***Kinder und Jugendliche***

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

### ***Weitere besondere Patientengruppen***

Für Patienten nicht kaukasischer Abstammung sind begrenzte Daten zur Sicherheit verfügbar.

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### ***Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der EPAR-Produktinformation]***

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu Überdosierung mit Olaparib vor. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten, die über zwei Tage eine Tagesdosis von bis zu 900 mg der Olaparib-Tabletten eingenommen hatten, wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet. Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt und es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und den Patienten symptomatisch behandeln.

### ***Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der EPAR-Produktinformation]***

4 Jahre.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung [gemäß Abschnitt 6.4 der EPAR-Produktinformation]**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung [gemäß Abschnitt 6.6. der EPAR-Produktinformation]**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientinnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Lynparza<sup>®</sup> führen aus [1]:

„[...]“

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- *Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports (PSURs))*

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

[...]“

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientinnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der European Public Assessment Report (EPAR) zu Lynparza® enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Lynparza® entnommen [1]:

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientinnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Tabelle 3-21 sind die Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt. Die Informationen entstammen dem finalen Bewertungsbericht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [2].

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige bekannte Risiken</b>		
Myelodysplastisches Syndrom/ Akute myeloische Leukämie	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8</li> <li>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</li> </ul>	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gezielter follow-up Safety-Fragebogen</li> <li>Kumulative Bewertung (mit jedem jährlichen PBRER zur Verfügung gestellt)</li> </ul>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Neue primäre Neoplasien	Keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gezielter follow-up Safety-Fragebogen</li> </ul>
Auswirkungen auf embryo-fetales Überleben und embryo-fetale Entwicklung	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.6</li> <li>Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Routine
<b>Fehlende Information</b>		
Langzeiteffekte von/potenzielle Langzeittoxizität gegenüber Olaparib	Keine	Routine
Quelle: [2]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientinnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientinnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der EPAR-Produktinformation und dem finalen Bewertungsbericht des CHMP entnommen [1, 2].

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Lynparza® (Olaparib). 0000.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/WS2463. 2024.



### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Großes Blutbild	<p>„Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können.“ (Seite 8 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)</p> <p>„Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).“ (Seite 16 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.8)</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	Hämatologische Untersuchung	„Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden.“ (Seite 8 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Analyse des Knochenmarks und/ oder zytogenetische Blutanalyse	„Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.“ (Seite 8 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Nein
4	Untersuchungen auf MDS/AML	„Bei Verdacht auf MDS/AML, sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden.“ (Seite 8 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Überwachung von VTE	„Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Venenthrombose und einer Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden.“ (Seite 9 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
6	Lungenuntersuchung	„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.“ (Seite 9 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
7	Leberuntersuchung	„Bei Auftreten klinischer Symptome oder Anzeichen, die auf Lebertoxizität hindeuten, sind eine umgehende klinische Beurteilung des Patienten sowie eine Messung der Leberwerte durchzuführen.“ (Seite 9 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
8	Schwangerschaftstest	„Ein Schwangerschaftstest sollte bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden und regelmäßig während der Behandlung in Betracht gezogen werden.“ (Seite 11 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.6)	Ja
<p>Quelle: [1]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Information ist August 2024 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.*

Die in Tabelle 3-22 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Die verwendete EBM-Version hat den Stand drittes Quartal 2024 [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Lynparza® (Olaparib). 0000.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 3. Quartal 2024]. 2024.