

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

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

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
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
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.....	16
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.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	124
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	125
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	126
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	126
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	127
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	127
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	128
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	132

Tabellenverzeichnis

	Seite
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 (Fallzahlen) 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....	43
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)	57
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	75
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	77
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	80
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis von IMFINZI als Monotherapie und als Kombinationstherapie	88
Tabelle 3-20: Behandlungsmodifikationen und Empfehlungen zum Umgang mit IMFINZI oder für IMFINZI in Kombination mit anderen Arzneimitteln.....	91
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI	103

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab..... 107

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind..... 128

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapieregime des primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit dMMR-Status.....	29
Abbildung 3-2: Therapieregime des rezidivierenden Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit dMMR-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

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
AB	Aktiengesellschaft (Aktiebolag)
ADA	Anti-Wirkstoff-Antikörper (Anti-Drug Antibodies)
AID	Autoimmunerkrankung (Autoimmune Disease)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARID-1A	AT-reiche interaktive Domänen-haltiges Protein 1A
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BLV	Ausgangswert (Baseline Value)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)
BTC	Biliärer Tumor (Biliary Tract Cancer)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Zirka
Carbo/Pac	Carboplatin/Paclitaxel
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events)
CTx	Carboplatin+Paclitaxel
Destatis	Statistisches Bundesamt
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (deficient Mismatch Repair)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
ES	Fortgeschrittenes Stadium (Extensive-Stage)
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
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IgG1	Immunglobulin-G1
IO	Immunonkologisch
ISGyP	International Society of Gynaecologic Pathologists
IU	International Unit
IUP	Intrauterinpeessar
i. v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
L	Therapielinie
LLN	Unterer Normwert (Lower Limit of Normal)
LVSI	Lymphgefäßeinbruch (Lymphovascular Space Invasion)
m ²	Quadratmeter
M	Metastasen
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
MHT	Menopausale Hormontherapie
min	Minute
ml	Milliliter
MLH	MutL Homolog
MMR	Mismatch-Reparatur
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH	MutS Homolog
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability High)
MSS	Stabile Mikrosatelliten (Microsatellite Stable)
N	Lymphknoten (Node)

Abkürzung	Bedeutung
nAb	Neutralisierender Antikörper (neutralizing Antibody)
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NSMP	No Specific Molecular Profile
o. g.	Oben genannt
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p53	Protein 53
p53abn	Mutiertes Protein 53
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
Ph.Eur	European Pharmacopoeia
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase, katalytische Untereinheit A
PK	Pharmakokinetik
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)
PTEN	Phosphatase und Tensin Homolog
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGO	Society of Gynecologic Oncology
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)

Abkürzung	Bedeutung
T	Tumor
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
TP53	Gen für das Protein 53
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TVS	Transvaginale Sonografie
u. a.	Unter anderem
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
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 26.07.2024 erfolgte die Zulassungserweiterung für Durvalumab (IMFINZI®) im folgenden Anwendungsgebiet (AWG): „IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)“ [1].

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 Chemotherapie¹ infrage kommen:
Carboplatin+Paclitaxel ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab

Teilpopulation 2:

- Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt:
Dostarlimab ODER Pembrolizumab ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab

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

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).

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 12.10.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-214) wurde für Durvalumab im o. g. AWG folgende zVT festgelegt [2]:

- Carboplatin+Paclitaxel

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 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 für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen, Carboplatin+Paclitaxel ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab

bzw. für

Teilpopulation 2:

- Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt, Dostarlimab ODER Pembrolizumab ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab

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).

Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass für Patientinnen im AWG seit dem 07.12.2023 neben den vom G-BA genannten Wirkstoffen auch Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zugelassen ist [6]. Mit Beschluss vom 20.06.2024 liegt eine Nutzenbewertung des G-BA zur Behandlung mit Dostarlimab im AWG vor [7]. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im AWG entsprechend den Ausführungen des G-BA darüber hinaus nicht in Betracht [2]. In der Gesamtschau stellt Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab für Patientinnen im AWG eine sachgerechte zVT-Option dar.

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 [8, 9]. 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 werden für Patientinnen mit dMMR-Status in der Rezidivsituation mit Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie, neben einer Chemotherapie mit Carboplatin+Paclitaxel, die zum 22.06.2022 bzw. zum 21.04.2021 zugelassenen Monotherapien bestehend aus KEYTRUDA® (Pembrolizumab) bzw. JEMPERLI (Dostarlimab) empfohlen [3, 6, 10]. Der patientenrelevante Nutzen beider Wirkstoffe wurde bereits durch den G-BA bewertet [11, 12]. Zudem ist seit dem 07.12.2023 Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab für Patientinnen im AWG zugelassen (siehe Ausführungen oben in Bezug auf Bestimmung der zVT auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung des G-BA).

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab 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 (Dostarlimab ODER Pembrolizumab ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab) 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 Durvalumab, die Fachinformationen von Pembrolizumab und Dostarlimab, die Beschlussfassungen des G-BA zu Dostarlimab und Pembrolizumab 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 IMFINZI® (Durvalumab). 0000.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-214. 2023.
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® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Oktober 2022]. 2022.
6. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Dezember 2023]. 2023.
7. 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), Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel). 2024.
8. 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.
9. 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.
10. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Juli 2024]. 2024.
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 SGB V Dostarlimab (Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platinbasierter Therapie) BAnz AT. 2022;27.01.2022 B1.
12. 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 mit MSI-H oder mit dMMR, vorbehandelt). BAnz AT. 2023;03.03.2023 B3.

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 außerdem 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 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

Charakteristikum	Typ I	Typ II
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
Quelle: [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 ^a	Tumor auf das Corpus uteri beschränkt
T1a	IA ^a	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 ^b	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 ^c
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich Metastasen in einem extra- oder intra-abdominalen Lymphknoten oberhalb der Nierengefäße, Lunge, Leber, Gehirn oder Knochen

Quelle: [5, 16, 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 überarbeitete 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 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 Mismatch-Reparatur-Profizienz (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.

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-Jahresüberleben 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-Jahresüberleben auf 72%. Ein weiter vermindertes 5-Jahresüberleben 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-Jahresüberleben 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, hochintermediär, 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 ^a
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> Stadium IA endometrioid, low-grade, LVSI negativ oder fokal 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I-II POLEm endometrioides Karzinom, ohne Residualtumor Stadium IA dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, low-grade, LVSI negativ oder fokal
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> Stadium IB endometrioid, low-grade, LVSI negativ oder fokal Stadium IA endometrioid, high-grade, LVSI negativ oder fokal Stadium IA nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt) ohne Myometriuminfiltration 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium IB dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, low-grade, LVSI negativ oder fokal Stadium IA dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, high-grade, LVSI negativ oder fokal Stadium IA p53abn und/oder nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt), ohne Myometriuminfiltration
Hoch-intermediär	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I endometrioid, substantielle LVSI, unabhängig von Grading und Invasionstiefe Stadium IB endometrioid high-grade unabhängig vom LVSI-Status Stadium II 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, substantielle LVSI, unabhängig von Grading und Invasionstiefe Stadium IB dMMR/NSMP endometrioides Karzinom, high-grade unabhängig von LVSI Stadium II dMMR/NSMP endometrioides Karzinom
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVA ohne Residualtumor Stadium I-IVA nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt) mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVA dMMR/NSMP endometrioides Karzinom ohne Residualtumor Stadium I-IVA p53abn endometrioides Karzinom mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor Stadium I-IVA dMMR/NSMP, seröses oder undifferenziertes Karzinom oder Karzinosarkom mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor
Fortgeschritten metastasiert	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVA mit Residualtumor Stadium IVB 	<ul style="list-style-type: none"> Stadium III-IVA mit Residualtumor, unabhängig vom molekularen Typ Stadium IVB, unabhängig vom molekularen Typ
<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. 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]. Ein p53abn-Status ist wiederum mit einer schlechten Prognose assoziiert [17, 19]. Seröse Endometriumkarzinome werden meist als p53abn klassifiziert und gehen wie klarzellige Karzinome häufiger mit Lymphknotenmetastasen einher als endometrioiden 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, hochintermediär und hochrisiko, eine zusätzliche sequenzierungsbasierte Analyse der POLE-Exonukleasedomäne, um die adjuvanten Therapiemaßnahmen zu definieren [5, 44].

Immunhistochemische Studien haben gezeigt, dass bei genetischen Aberrationen eine vermehrte Expression von mutationsassoziierten Neoantigenen vorliegt, die unter anderem die Reaktivität des Immunsystems beeinflussen. Dazu zählen dMMR-positive Endometriumkarzinome, deren Zellen das höchste Expressionsniveau für Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) unter den gynäkologischen Tumoren zeigen [45]. Die erhöhte Expression von PD-L1 stellt wiederum einen schlechten Prognosefaktor dar, da dieser Signalweg die Aktivierung von Immunzellen inhibiert und Tumorzellen nicht effektiv eliminiert werden können [46-48].

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, 49-53]. 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, 50-53]. Die Patientinnen mit Endometriumkarzinom in den Krankheitsstadien FIGO III bzw. IV haben außerdem ein höheres Risiko zu rezidivieren (43,0-49,0%) [35, 54, 55]. 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 [5]. 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 [5]. 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, 56]. 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, 57].

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, 58]. 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, 45]. In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass hypermutierte dMMR-positive Karzinome verschiedene Neoantigene exprimieren, die die Immunantwort beeinflussen und über z. B. die Interaktion von Programmed Cell Death 1 (PD-1) und PD-L1 die antitumorale Zellzytotoxizität verhindern. Daher wird unter anderem dem MMR-Status ein prädiktiver Wert bezüglich der Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugeschrieben [19, 45]. Seit 2022 wird gemäß S3-Leitlinie die Testung des MMR-Mutationsstatus bei jedem neu diagnostizierten Endometriumkarzinom empfohlen [5].

Darauf aufbauend wurden immunonkologische Therapien für eine mutationsbasierte und zielgerichtete Therapie entwickelt. Seit dem 07.12.2023 ist der Immun-Checkpoint-Inhibitor Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab in der Erstlinie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/hohem Mikrosatelliteninstabilitäts (MSI-H)-Status, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zugelassen [59]. Dostarlimab greift als monoklonaler Antikörper gegen den PD-1-Rezeptor zielgerichtet in den PD-1/PD-L1-Signalweg ein und wird den Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugeordnet. Als Immunonkologikum verstärkt der Wirkstoff die Immunantwort gegen Tumorzellen, indem der durch T-Zellen exprimierte PD-1-Rezeptor gehemmt wird [60]. Die aktuellen Therapieregime bei Primärdiagnose des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit dMMR-Status sind in Abbildung 3-1 dargestellt.

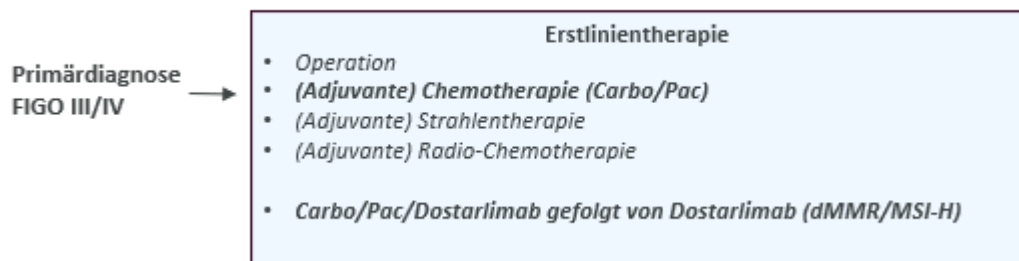


Abbildung 3-1: Therapieregime des primär fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit dMMR-Status

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, sowie der Fachinformation zu Dostarlimab [5, 59].

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, 54, 55]. 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, 61-64]. 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, 56].

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 [65]. 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, 66, 67].

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 [66, 67].

Die Immuntherapeutika sind inzwischen sowohl als Monotherapie, in Kombination mit einem Multikinase-Inhibitor als auch teilweise in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel zugelassen. Zu den für Patientinnen mit dMMR-Status empfohlenen immunonkologischen Monotherapien zählen die PD-1-Inhibitoren Dostarlimab und Pembrolizumab. Dostarlimab wurde am 21.04.2021 als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, bei denen es während oder nach einem platinbasierten Regime zu einer Progression der Erkrankung kommt, zugelassen [59]. Pembrolizumab wurde am 22.06.2022 als Monotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem dMMR/MSI-H-Status, die während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie eine Progression zeigen und bei denen eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht infrage kommt, zugelassen [68]. Zudem ist Pembrolizumab in Kombination mit dem Multikinase-Inhibitor Lenvatinib (Lenvima®) 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 [68, 69]. Der Einsatz der Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab ist laut S3-Leitlinie, trotz der Zulassung unabhängig vom Biomarkerstatus, jedoch explizit nur für Patientinnen mit pMMR/mikrosatelliten-stabilem (MSS)-Status empfohlen [5].

Mittlerweile wurde die Zulassung für Dostarlimab am 07.12.2023 auf den Einsatz in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, für die eine systemische Therapie infrage kommt, erweitert [60].

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

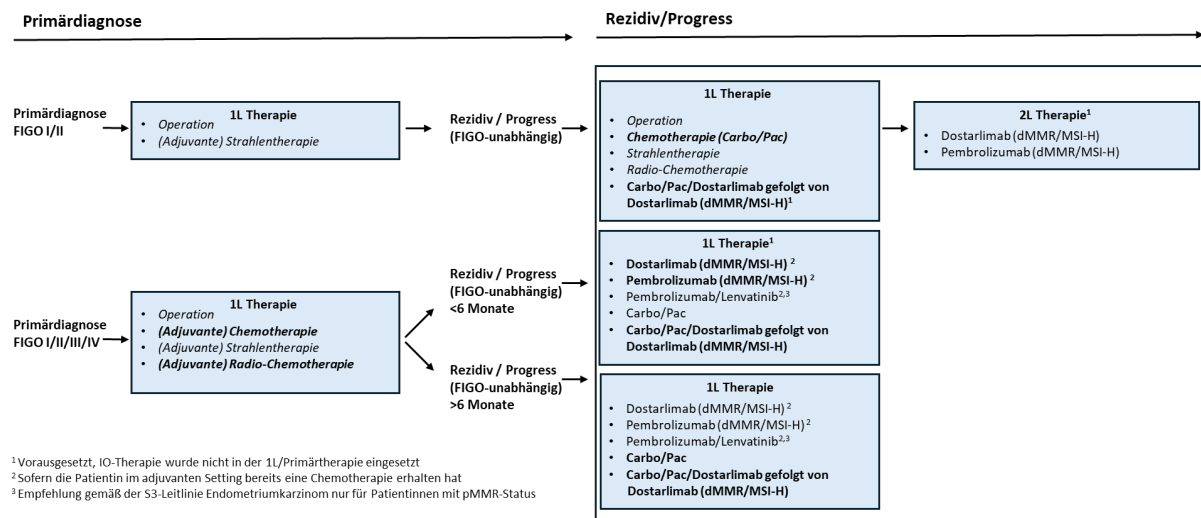


Abbildung 3-2: Therapieregime des rezidivierenden Endometriumkarzinoms für Patientinnen mit dMMR-Status

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, sowie den Fachinformationen zu Dostarlimab, Pembrolizumab und Lenvatinib [5, 59, 68, 69].

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 [70]. Im Vergleich zur Entfernung aller sichtbaren Tumormanifestationen ist dies mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert [71].

Eine Hormontherapie mit hochdosierten Gestagenen ist lediglich für Patientinnen mit Hormonrezeptorexpression einsetzbar [72]. In der Praxis spielt die endokrine Therapie beim neu diagnostizierten FIGO-Stadium III/IV eine sehr untergeordnete Rolle [5, 37, 73].

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 [74]. Sie sind zudem meist mit einer hohen Toxizität verbunden und die Krankheit schreitet im Median nach etwa 13 Monaten fort, weshalb weitere effektive Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Stadium bei Erstdiagnose vonnöten sind [56, 75, 76].

Die Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie und anschließender Erhaltungstherapie mit Dostarlimab stellt zwar einen therapeutischen Fortschritt für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die einen dMMR/MSI-H-Mutationsstatus aufweisen, dar. Die therapeutischen Möglichkeiten für diese Patientinnen bleiben jedoch weiterhin begrenzt.

Limitationen der Behandlung des rezidivierten Endometriumkarzinoms

Auch für Patientinnen die ein Rezidiv erleiden ist die chirurgische Komplettresektion oftmals nicht möglich [77].

Für Patientinnen mit dMMR-Status und Rezidiv in der Erstlinie ohne vorherige systemische Therapie stellt die Chemotherapie eine Therapiemöglichkeit dar. Laut Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) kann eine erneute Chemotherapie nach einer adjuvanten platinhaltigen Therapie eingesetzt werden, insbesondere in Fällen, in denen das behandlungsfreie Intervall nach dieser Therapie mehr als sechs Monate beträgt [78].

Patientinnen, welche bereits innerhalb von sechs Monaten nach adjuvanter chemotherapeutischer Behandlung rezidivieren, demonstrieren jedoch ein vermindertes Ansprechen auf eine weitere alleinige platinbasierte Chemotherapie [65], folglich ist der therapeutische Bedarf in diesem Patientenkollektiv sehr hoch.

Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Status in der Rezidivsituation, die während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie einen Progress ihrer Krankheit erleiden, die immunonkologischen Monotherapien Dostarlimab oder Pembrolizumab [5]. Auch die o. g. neue Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab stellt eine weitere Behandlungsoption für rezidivierende Patientinnen im AWG dar. Dostarlimab ist im Gegensatz zu Durvalumab jedoch erst wenige Jahre in der Versorgung verfügbar, weshalb Erfahrungen zu den Langzeitnebenwirkungen hier noch begrenzt sind [59, 79].

Trotz der Entwicklung und Zulassung der obigen, zielgerichteten Therapien besteht weiterhin 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

Die derzeitig verfügbaren, rein chemotherapeutischen Optionen für die Behandlung des primär fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms sind mit einer erheblichen Toxizität verbunden und zeigen eine eingeschränkte Wirksamkeit. 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].

Aufgrund der oftmals verstärkten Expression von PD-L1 auf der Tumorzelloberfläche von Endometriumkarzinomen [45] und einer zusätzlichen, durch eine platinbasierte Chemotherapie ausgelöste Erhöhung dieser Expression [80-82], bietet Durvalumab als spezifischer PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie eine vielversprechende und neuartige Möglichkeit zur Behandlung von Patient:innen in der Zielpopulation.

Die Kombination aus Durvalumab und Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Durvalumab zeigte in der Studie DUO-E klare Vorteile für Patientinnen mit dMMR-Status. Unter Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden sowohl das Sterberisiko, als auch das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben signifikant reduziert [83]. Die Therapie zeigte im Rahmen der Studie DUO-E im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie zudem keine zusätzlichen Sicherheitssignale [79, 84].

Insgesamt bietet das Therapieregime ein therapeutisch vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil und stellt eine neue Therapiealternative in der Erstlinientherapie für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und dMMR-Status dar.

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 dMMR-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 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 [85-87]. 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 ist 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].

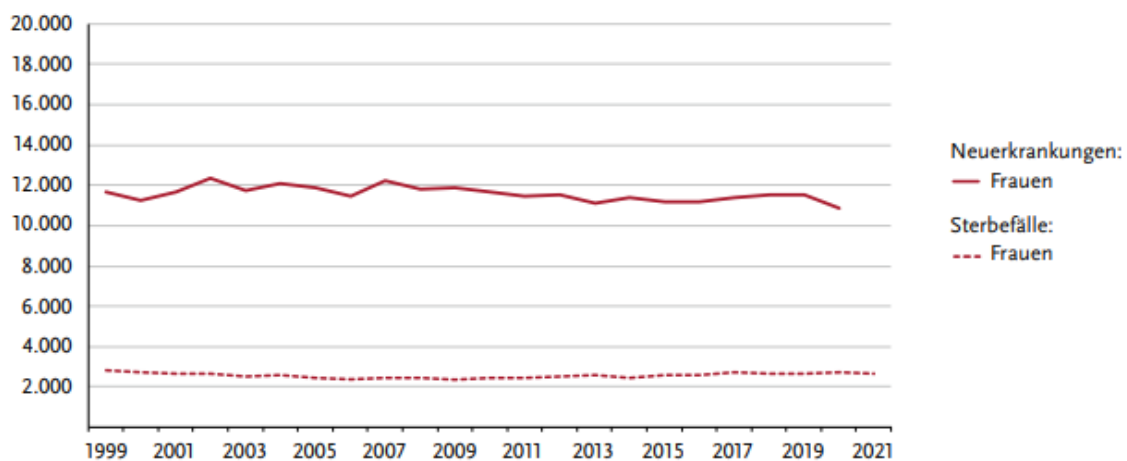


Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von Frauen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland für die Jahre 1999-2020/2021

Quelle: [4].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

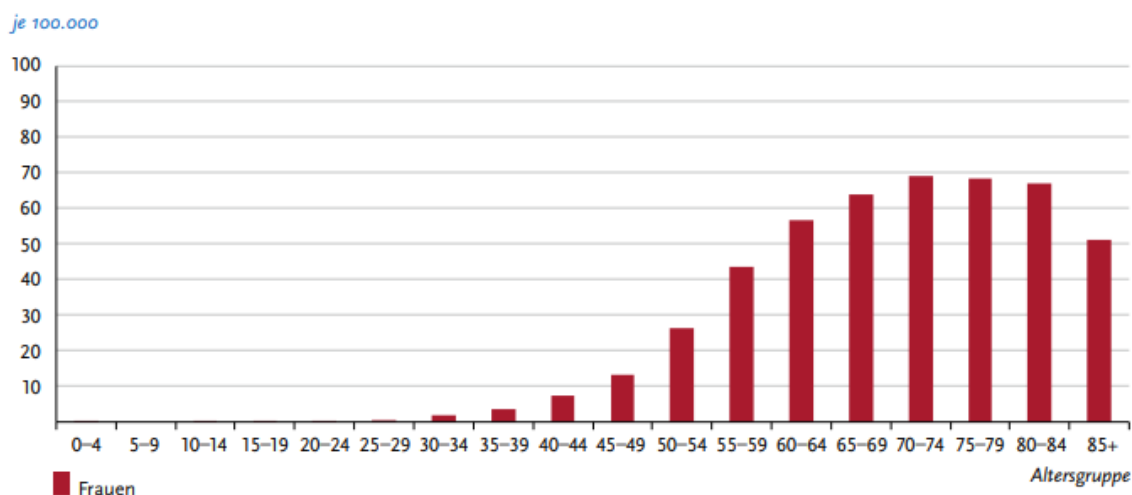


Abbildung 3-4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten von Frauen mit Endometriumkarzinom (ICD-10 C54-C55) in Deutschland für die Jahre 2019-2020

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 [88]. 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 [89]. 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) [89].

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 [90]. 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 [89]. 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

Jahr	Inzidenz^a	Fallzahlen Neuerkrankungen
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) ^b	25,6	10.742
2021 (eigene Prognose) ^b	25,4	10.688
2022 (eigene Prognose) ^b	25,3	10.635
2023 (eigene Prognose) ^b	25,1	10.581
2024 (eigene Prognose) ^b	24,9	10.527

Quelle: [88, 89].
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) [89]. 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

Jahr	5-Jahres-Prävalenz^a	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen)
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) ^b	100,0	42.018
2021 (eigene Prognose) ^b	98,8	41.579
2022 (eigene Prognose) ^b	97,6	41.140
2023 (eigene Prognose) ^b	96,4	40.702
2024 (eigene Prognose) ^b	95,2	40.263

Quelle: [89, 91].

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-Jahresprävalenz 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-Jahresprävalenz 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) [88, 89, 91].

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 ^{a,b}	Fallzahlen ^b	Rohe Rate ^{a,b}	Fallzahlen ^b
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: [89].
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).

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)
Durvalumab ^a	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	422-1.208	378-1.083
	Teilpopulation 2: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt		
Quelle: [89]. a: Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR). 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 Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) [79]. 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 [88, 89].

Da für die Zielpopulation der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR-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 Durvalumab 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 [89]. Die Herleitungsschritte sind in Abbildung 3-5 zusammenfassend dargestellt.

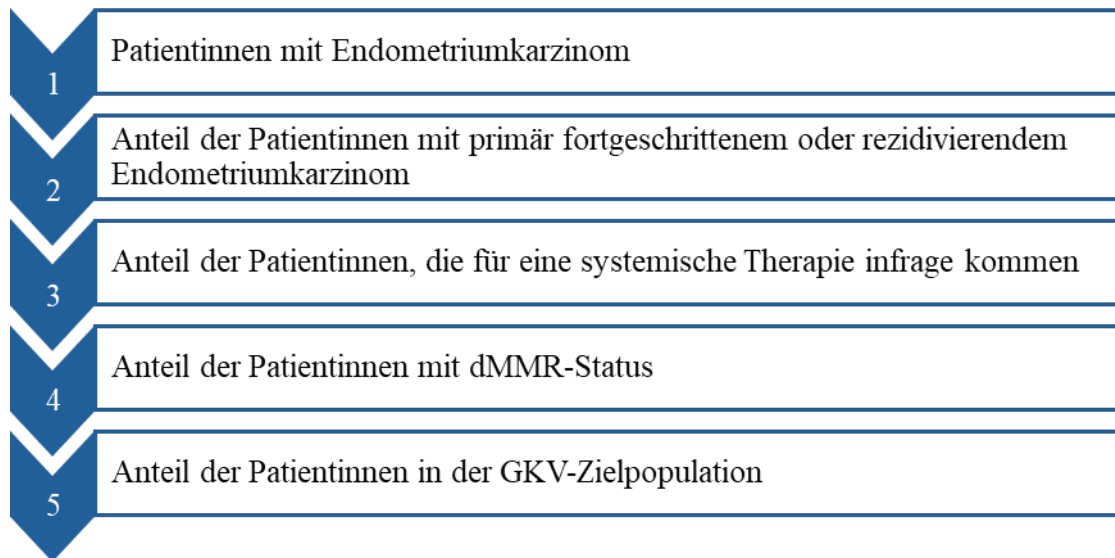


Abbildung 3-5: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.

Quelle: [89].

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 [89].

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) [50-53]. Die Rezidivrate bei Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien liegt gemäß der Literatur bei 43,0-49,0%, dies entspricht 502-573 Patientinnen (Schritt 2b) [35, 54, 55]. Bei Diagnose befinden sich 88,9% der Patientinnen in einem frühen Krankheitsstadium I/II (9.359 Patientinnen) (Schritt 2c) [50-53]. 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, 54, 55]. 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 [92]. 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 dMMR-Status

Das vorliegende AWG ist auf Patientinnen beschränkt, die ein Endometriumkarzinom mit dMMR-Status aufweisen. Aktuelle Literaturangaben geben eine Spanne zwischen 19,9-47,9% für Patient:innen mit dMMR-Status an [5, 84, 93, 94]. Unter Berücksichtigung dieser Spanne ergibt sich eine Anzahl von **422-1.208** Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die einen dMMR-Status aufweisen.

Herleitungsschritt 5: 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 [95, 96]. Ausgehend von diesem Anteil errechnet sich eine Anzahl von **378-1.083** 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 ^a	Anzahl der Patientinnen	Grundlage
1	Patientinnen mit Endometriumkarzinom	100%	10.527	Eigene Prognose auf Basis einer ZfKD Datenbankabfrage [88, 89]
2a	Anteil der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium III/IV)	11,1%	1.168	Klinische Krebsregister [50-53]
2b	Anteil der Patientinnen mit primär rezidivierendem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium III/IV mit Rezidiv)	43,0-49,0%	502-573	Aktuelle Literatur [35, 54, 55]
2c	Anteil der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium I/II)	88,9%	9.359	Klinische Krebsregister [50-53]
2d	Anteil der Patientinnen mit primär rezidivierendem Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium I/II mit Rezidiv)	7,0-11,0%	655-1.029	Aktuelle Literatur [35, 54, 55]
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	91,0%	2.117-2.521	Aktuelle Literatur [92]
4	Anteil der Patientinnen mit dMMR-Status	19,9-47,9%	422-1.208	Aktuelle Literatur, S3-Leitlinie [5, 84, 93, 94]
5	Anteil der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	89,7%	378-1.083	Destatis, BMG [95, 96]

Quelle: [5, 35, 50-55, 84, 88, 89, 92-96].

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.

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.

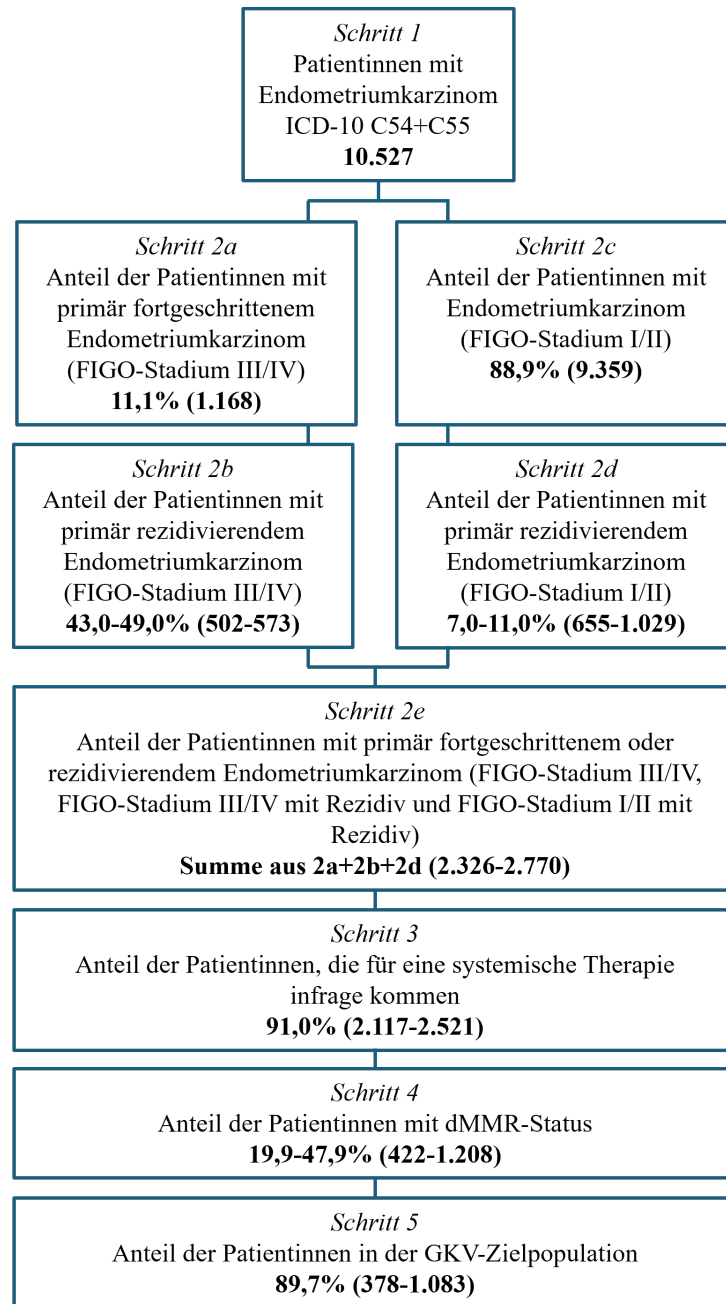


Abbildung 3-6: Herleitungsschritte der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2024

Quelle: [5, 35, 50-55, 84, 88, 89, 92-96].

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
Durvalumab ^a	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation): Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen	Beträchtlich	378-1.083
	Teilpopulation 2: Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt	Nicht belegt	
<p>a: Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).</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.

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

In der Zusammenschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie DUO-E ergibt sich für die gesamte Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) der Patientinnen mit dMMR-Status eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens (vgl. Modul 4A des vorliegenden Dossiers). Es liegt insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

Für die Teilpopulation 2 der Patientinnen mit dMMR-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 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 [59, 68, 69].

Bei der Berechnung der Prävalenz und Inzidenz wurde auf die offiziellen Daten des ZfKD des RKI zurückgegriffen [88, 91]. 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, 54, 55, 84, 92-94] sowie auf Daten verschiedener deutscher Register zurückgegriffen [50-53].

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) [96] bzw. des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen [95].

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.
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. 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.
46. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
47. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
48. Kim J, Kim S, Lee HS, Yang W, Cho H, Chay DB, et al. Prognostic implication of programmed cell death 1 protein and its ligand expressions in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;149(2):381-7.
49. Stubert J, Gerber B. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(2):170-5.
50. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin gGmbH. Jahresbericht 2019. 2020.
51. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. 2021.
52. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020.
53. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN) Klinisches Krebsregister Niedersachsen (KKN) und Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen (KLast). Krebs in Niedersachsen Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018. 2020.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Marnitz S, Walter T, Schömig-Markiefka B, Engler T, Kommos S, Brucker SY. A Modern Approach to Endometrial Carcinoma: Will Molecular Classification Improve Precision Medicine in the Future? *Cancers (Basel)*. 2020;12(9).
59. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Dezember 2023]. 2023.

60. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2145-58.
61. 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.
62. 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.
63. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387(10023):1094-108.
64. 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.
65. 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.
66. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileskin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD012160.
67. 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.
68. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Juli 2024]. 2024.
69. Eisai GmbH. Fachinformation. Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. [Stand: März 2024]. 2024.
70. 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.
71. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010;118(1):14-8.
72. Heubner M. Das Endometriumkarzinom – Nicht alles beim Alten! Paradigmenwechsel in der Klassifikation und neue Therapiemöglichkeiten – Ein kurzes Update. *Frauenheilkunde aktuell.* 2022;4:24-7.
73. 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.
74. 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.

75. 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.
76. 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.
77. Böing C, Kinnig R. Therapieoptionen in der Rezidivsituation des Endometriumkarzinoms. *Der Gynäkologe*. 2007;40.1:44-8.
78. 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.
79. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation IMFINZI® (Durvalumab). 0000.
80. Mesnage SJL, Auguste A, Genestie C, Dunant A, Pain E, Drusch F, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC). *Ann Oncol*. 2017;28(3):651-7.
81. Shin J, Chung JH, Kim SH, Lee KS, Suh KJ, Lee JY, et al. Effect of Platinum-Based Chemotherapy on PD-L1 Expression on Tumor Cells in Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019;51(3):1086-97.
82. Xue Y, Gao S, Gou J, Yin T, He H, Wang Y, et al. Platinum-based chemotherapy in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors: preclinical and clinical studies and mechanism of action. *Expert Opin Drug Deliv*. 2021;18(2):187-203.
83. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie DUO-E. 2024.
84. 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.
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1331. Lenvatinib (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
86. 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.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1332. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022.
88. 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.
89. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Inzidenz und Prävalenz des Endometriumkarzinoms in Deutschland in Abschnitt 3.2. 2024.
90. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Auflage. 2021.

91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Fountzilias E, Kotoula V, Pentheroudakis G, Manousou K, Polychronidou G, Vrettou E, et al. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. *ESMO Open.* 2019;4(2):e000474.
95. 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.
96. 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-geschlechtsangehoerigkeit.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) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Durvalumab	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 ² KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	4-6	1
		<u>Anschließend^b Durvalumab als Monotherapie</u> 1.500 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion	8,5-10	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin+ Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) ^c	<u>Carboplatin</u> AUC 5 oder AUC 6 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	17,4	1
		<u>Paclitaxel</u> 175 mg/m ² KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	17,4	1
Dostarlimab	Teilpopulation 2 ^d	<u>Dostarlimab</u> <i>Zyklus 1-Zyklus 4</i> 500 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion <i>Ab Zyklus 5^e</i> 1.000 mg alle 6 Wochen als intravenöse Infusion	10,2	1
Pembrolizumab	Teilpopulation 2 ^d	<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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) ^c	<u>Dostarlimab in Kombination mit CTx</u> 500 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	6	1
		<u>Carboplatin</u> AUC 5 oder AUC 6 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	6	1
	Teilpopulation 2 ^d	<u>Paclitaxel</u> 175 mg/m ² KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	6	1
		<u>Anschließend^f Dostarlimab als Monotherapie</u> 1.000 mg alle 6 Wochen	5,2	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: [1-6].

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

b: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von 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.

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

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

e: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus vier und Zyklus fünf ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

f: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus sechs und Zyklus sieben ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

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 [4].

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 [4, 7].

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/m² Körperoberfläche (KOF) an Tag eins eines jeden 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion für maximal vier bis sechs Zyklen verabreicht [4, 7].

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 [7].

Paclitaxel

Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt gemäß der Empfehlung der S3-Leitlinie in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF als intravenöse Infusion in 3-wöchigen Zyklen [7].

Dostarlimab

Dostarlimab als Monotherapie wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 500 mg in 3-wöchigen Zyklen als intravenöse Infusion für vier Zyklen, gefolgt von 1.000 mg in 6-wöchigen Zyklen verabreicht. Hierbei ist ein Abstand von drei Wochen zwischen Zyklus vier und Zyklus fünf einzuhalten [3].

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 [2].

Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab***Dostarlimab***

In Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel wird Dostarlimab gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 500 mg in 3-wöchigen Zyklen als intravenöse Infusion für sechs Zyklen verabreicht. Im Anschluss erfolgt die Behandlung mit Dostarlimab als Monotherapie in einer Dosierung von 1.000 mg in 6-wöchigen Zyklen. Hierbei ist ein Abstand von drei Wochen zwischen Zyklus sechs und Zyklus sieben einzuhalten [3].

Carboplatin

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt gemäß der aktuellen Empfehlung der S3-Leitlinie und der Fachinformation von Dostarlimab. Carboplatin wird in einer Dosierung von AUC 5 oder AUC 6 an Tag eins eines jeden 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion für sechs Zyklen verabreicht [3, 7].

Paclitaxel

Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt gemäß der aktuellen Empfehlung der S3-Leitlinie und der Fachinformation von Dostarlimab. Paclitaxel wird in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF an Tag eins eines jeden 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion für sechs Zyklen verabreicht [3, 7].

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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Durvalumab	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 ² KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	4-6
		<u>Anschließend^b Durvalumab als Monotherapie</u> 1.500 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion	8,5-10
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Carboplatin+ Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) ^c	<u>Carboplatin</u> AUC 5 oder AUC 6 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	17,4
		<u>Paclitaxel</u> 175 mg/m ² KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	17,4
Dostarlimab	Teilpopulation 2 ^d	<u>Dostarlimab</u> <i>Zyklus 1-Zyklus 4</i> 500 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion <i>Ab Zyklus 5^e</i> 1.000 mg alle 6 Wochen als intravenöse Infusion	10,2
Pembrolizumab	Teilpopulation 2 ^d	<u>Pembrolizumab</u> 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Infusion	8,7-17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) ^c UND Teilpopulation 2 ^d	<u>Dostarlimab in Kombination mit CTx</u> 500 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	6
		<u>Carboplatin</u> AUC 5 oder AUC 6 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	6
		<u>Paclitaxel</u> 175 mg/m ² KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	6
		<u>Anschließend^f Dostarlimab als Monotherapie</u> 1.000 mg alle 6 Wochen	5,2

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: [1-6].

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

b: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von 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.

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

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

e: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus vier und Zyklus fünf ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

f: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus sechs und Zyklus sieben ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Durvalumab	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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Anschließend^c</u> <u>Durvalumab als</u> <u>Monotherapie</u> 8,5-10	<u>Durvalumab</u> 1.500 mg (3 Durchstechflaschen à 500 mg)	<u>Durvalumab</u> 12.750-15.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin+ Paclitaxel	Teil- population 1 (DUO-E Studien- population) ^d	<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
Dostarlimab	Teil- population 2 ^e	<u>Dostarlimab</u> 10,2	<u>Dostarlimab</u> <i>Zyklus 1-Zyklus 4</i> 500 mg (1 Durchstechflasche à 500 mg) <i>Ab Zyklus 5^f</i> 1.000 mg (2 Durchstechflaschen à 500 mg)	<u>Dostarlimab</u> 8.200 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pembrolizumab	Teilpopulation 2 ^c	<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
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) ^d UND Teilpopulation 2 ^c	<u>Dostarlimab</u> 6	<u>Dostarlimab</u> 500 mg (1 Durchstechflasche à 500 mg)	<u>Dostarlimab</u> 3.000 mg
		<u>Carboplatin</u> 6	<u>Carboplatin</u> 637,50 mg (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflaschen 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> 3.900-4.800 mg
		<u>Paclitaxel</u> 6	<u>Paclitaxel</u> 309,75 mg (1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg)	<u>Paclitaxel</u> 1.980 mg
		<u>Anschließend^g Dostarlimab als Monotherapie</u> 5,2	<u>Dostarlimab</u> 1.000 mg (2 Durchstechflaschen à 500 mg)	<u>Dostarlimab</u> 5.200 mg

Quelle: [1].

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

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

c: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von 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.

f: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus vier und Zyklus fünf ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

g: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus sechs und Zyklus sieben ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

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 [4-7].

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF erfolgte die Berechnung der KOF auf Basis der Formel von Du Bois [8]:

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

Laut dem Statistischen Bundesamt beträgt das durchschnittliche Körpergewicht bei Frauen in Deutschland 69,2 kg und die durchschnittliche Körpergröße 165,8 cm [9]. Bei Anwendung der Formel von Du Bois ergibt sich eine durchschnittliche KOF für eine erwachsene Patientin von 1,77 m².

Bei Dosierungen über die AUC erfolgt die Berechnung anhand der Calvert Formel [10, 11]:

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

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ermöglicht eine grobe Einschätzung der Nierenfunktion und wird für Frauen anhand folgender Formel berechnet [12]:

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

Laut dem Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung beträgt das durchschnittliche Alter von Frauen in Deutschland 45,9 Jahre [13]. Für den Laborparameter Serumkreatinin wird der Referenzbereich für Frauen mit 0,5-1,0 mg/dl angegeben [12]. 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) [9]. 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Durvalumab	IMFINZI® 50 mg/ml, 120 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AstraZeneca AB) 533,61 €	502,69 [28,92 ^a ; 2,00 ^b]
	IMFINZI® 50 mg/ml, 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AstraZeneca AB) 2.167,38 €	2.044,89 [120,49 ^a ; 2,00 ^b]
Carboplatin	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 34,66 €	31,55 [1,11 ^a ; 2,00 ^b]

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
	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 83,06 €	77,66 [3,40 ^a ; 2,00 ^b]
	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 300,84 €	285,10 [13,74 ^a ; 2,00 ^b]
Paclitaxel	axitaxel [®] 6 mg/ml, 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AxioNovo GmbH) 94,76 €	88,80 [3,96 ^a ; 2,00 ^b]
	axitaxel [®] 6 mg/ml, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AxioNovo GmbH) 845,77 €	804,17 [39,60 ^a ; 2,00 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Carboplatin	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 34,66 €	31,55 [1,11 ^a ; 2,00 ^b]
	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 83,06 €	77,66 [3,40 ^a ; 2,00 ^b]
	Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendalis GmbH) 300,84 €	285,10 [13,74 ^a ; 2,00 ^b]
Paclitaxel	axitaxel [®] 6 mg/ml 30 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AxioNovo GmbH) 94,76 €	88,80 [3,96 ^a ; 2,00 ^b]
	axitaxel [®] 6 mg/ml 300 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (AxioNovo GmbH) 845,77 €	804,17 [39,60 ^a ; 2,00 ^b]
Dostarlimab	JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (GlaxoSmithKline Limited) 2.956,31 €	2.788,77 [165,54 ^a ; 2,00 ^b]

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
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg/4ml (Merck Sharp & Dohme B.V.) 2.743,07 €	2.587,70 [153,37 ^a ; 2,00 ^b]
<p>Quelle: [1-6, 14].</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 [1].

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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Durvalumab	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) ^{b,c}	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 [®] 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 [®] 200 mg/2 ml Injektionslösung, 300 mg i. v.)	1	4-6
		<u>Anschließend Durvalumab als Monotherapie</u>		
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	8,5-10
		Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) ^b	1	8,5-10

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 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin+ Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) ^d	<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) ^{b,c}	1	17,4
		Dexamethason (Dexamethason TAD [®] 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 [®] 200 mg/2 ml Injektionslösung, 300 mg i. v.)	1	17,4
Dostarlimab	Teilpopulation 2 ^f	<u>Dostarlimab^g</u> Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	10,2
		Infusion; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) ^b	1	10,2
Pembrolizumab	Teilpopulation 2 ^f	<u>Pembrolizumab</u> Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	8,7-17,4
		Infusion; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) ^b	1	8,7-17,4

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 ^a
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) ^d UND Teilpopulation 2 ^f	<u>Dostarlimab in Kombination mit CTx</u>		
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	6
		Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) ^{b,h}	1	6
		<u>Carboplatin</u>		
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	6
		<u>Paclitaxel</u>		
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	6
Dexamethason (Dexamethason TAD [®] 20 mg Tabletten, 2 Stück)	1	6		
Dimetinden (Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 1 mg/10 kg i. v.)	1	6		
Cimetidin (H2Blocker-ratiopharm [®] 200 mg/2 ml Injektionslösung, 300 mg i. v.)	1	6		
<u>Anschließendⁱ Dostarlimab als Monotherapie</u>				
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	5,2		
Infusion; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) ^b	1	5,2		

Quelle: [1-6, 15-17].

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

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

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.

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

e: 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.

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

g: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus vier und Zyklus fünf ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

h: Die angegebene Infusionszeit bezieht sich auf die Gesamtdauer der Behandlung pro Tag und ergibt sich aus der intravenösen Verabreichung von Dostarlimab über einen Zeitraum von 30 Minuten, der intravenösen Anwendung von Paclitaxel über drei Stunden sowie der Kurzzeitinfusion (15-60 Minuten) zur Verabreichung von Carboplatin.

i: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus sechs und Zyklus sieben ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

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 [2-6]. 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 [18]. 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 [19]. Als Grundlage der vorliegenden Kostenberechnung für die Herstellung parenteraler Lösungen wurde der Beschluss des G-BA im o. g. Nutzenbewertungsverfahren zu Durvalumab herangezogen [18]. Die Wirkstoffe der zVT, Carboplatin, Paclitaxel, Dostarlimab und Pembrolizumab, werden entsprechend der Fachinformationen ebenfalls als intravenöse Infusion verabreicht, sodass hier Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen anfallen [2, 3, 5, 6].

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 1 mg/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.

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 ^a	100,00
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ^a	100,00
Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101)	19,69
Infusion; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	8,00
Prämedikation Paclitaxel	
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
H ₂ Blocker-ratiopharm [®] 200 mg/2 ml Injektionslösung (PZN 4109633)	3,48
Quelle: [1-6, 14-20].	
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 Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (Stand: drittes Quartal 2024) und dem Beschluss zur Hilfstaxe des G-BA [14, 18-20].

Die Kosten für Dexamethason TAD[®] 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[®] 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 [9] ergibt sich ein Bedarf von 6,92 ml pro Behandlung und Kosten in Höhe von 6,57 €.

Die Kosten für H2Blocker-ratiopharm[®] 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Durvalumab	Zielpopulation gemäß AWG	<u>Durvalumab in Kombination mit CTx</u> Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) ^{a,b}	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.)	32,86-49,29
		Cimetidin (H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung, 300 mg i. v.)	17,40-34,80
		<u>Anschließend Durvalumab als Monotherapie</u> Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) ^a	167,37-196,90
		Summe (Spanne)^c	326,81-451,22

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Carboplatin+Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studien- population) ^d	<u>Paclitaxel</u>	342,61
		Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) ^{a,c}	
		Dexamethason (Dexamethason TAD [®] 20 mg Tabletten, 2 Stück)	81,35
		Dimetinden (Histakut Dimetindenmaleat 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
		Summe	598,86
Dostarlimab	Teilpopulation 2 ^f	<u>Dostarlimab^g</u>	81,60
		Infusion; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) ^a	
		Summe	81,60
Pembrolizumab	Teilpopulation 2 ^f	<u>Pembrolizumab</u>	69,60-139,20
		Infusion; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) ^a	
		Summe (Spanne)	69,60-139,20
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab	Teilpopulation 1 (DUO-E Studien- population) ^d UND Teilpopulation 2 ^f	<u>Dostarlimab in Kombination mit CTx</u>	118,14
		Infusion; Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101) ^{a,h}	
	<u>Paclitaxel</u>	52,09	
	Dexamethason (Dexamethason TAD [®] 20 mg Tabletten, 2 Stück)	49,29	
	Dimetinden (Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 1 mg/10 kg i. v.)	34,80	
		Cimetidin (H2Blocker-ratiopharm [®] 200 mg/2 ml Injektionslösung, 300 mg i. v.)	

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
		<u>Anschließendⁱ Dostarlimab als Monotherapie</u>	
		Infusion; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100) ^a	41,60
		Summe	295,92

Quelle: [1-6, 14-20].

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: Wird Durvalumab für vier Zyklen à drei Wochen parallel zur Chemotherapie gegeben, resultieren hieraus für die anschließende Durvalumab Monotherapie im ersten Behandlungsjahr zehn Zyklen à vier Wochen. Die Zyklusanzahl für die Durvalumab Monotherapie 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.

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

e: 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.

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

g: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus vier und Zyklus fünf ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

h: Die angegebene Infusionszeit bezieht sich auf die Gesamtdauer der Behandlung pro Tag und ergibt sich aus der intravenösen Verabreichung von Dostarlimab über einen Zeitraum von 30 Minuten, der intravenösen Anwendung von Paclitaxel über drei Stunden sowie der Kurzzeitinfusion (15-60 Minuten) zur Verabreichung von Carboplatin.

i: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus sechs und Zyklus sieben ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Durvalumab	Zielpopulation gemäß AWG	<u>Durvalumab in Kombination mit CTx</u> 18.369,88-27.554,82	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^a Durvalumab als Monotherapie</u> 52.144,70-61.346,70	167,37-196,90	850,00-1.000,00	53.162,06-62.543,60
Summe (Spanne)^b: 87.111,40-90.494,85					

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin+ Paclitaxel	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) ^c	<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
Summe (Spanne): 25.126,25-26.477,46					
Dostarlimab	Teilpopulation 2 ^d	<u>Dostarlimab^c</u> 45.735,83	81,60	1.020	46.837,43
Summe: 46.837,43					
Pembrolizumab	Teilpopulation 2 ^d	<u>Pembrolizumab</u> 90.051,96	69,60-139,20	870-1.740	90.991,56-91.931,16
Summe (Spanne): 90.991,56-91.931,16					
Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) ^c UND Teilpopulation 2 ^d	<u>Dostarlimab in Kombination mit CTx</u> 16.850,76	118,14	600	17.450,76
		<u>Carboplatin</u> 1.899,90-2.365,83	-	600	2.499,90-2.965,83
		<u>Paclitaxel</u> 5.357,82	136,18	600	6.094,00
		<u>Anschließend^f Dostarlimab als Monotherapie</u> 29.003,21	41,60	520,00	29.564,81
Summe (Spanne): 55.609,47-56.075,40					

Quelle: [1].

a: Laut EPAR-Produktinformation erfolgt die anschließende Gabe von 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.

b: Wird Durvalumab für vier Zyklen à drei Wochen parallel zur Chemotherapie gegeben resultieren hieraus für die anschließende Durvalumab Monotherapie im ersten Behandlungsjahr zehn Zyklen à vier Wochen. Die Zyklusanzahl für die Durvalumab Monotherapie 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.

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

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

e: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus vier und Zyklus fünf ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

f: Laut Fachinformation ist zwischen Zyklus sechs und Zyklus sieben ein Abstand von drei Wochen einzuhalten.

Die Berechnung erfolgt mit auf zwei Nachkommastellen gerundeten Zahlen in Excel.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 Durvalumab im vorliegenden AWG ist derzeit nicht möglich. Einige der Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Durvalumab 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).

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 ist gemäß der EPAR-Produktinformation 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 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 neun Patientinnen (20,5%) mit dMMR-Status im Durvalumab+CTx-Arm und sechs Patientinnen (13,0%) im Vergleichsarm die Therapie aufgrund behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse ab. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Durvalumab+CTx-Arm 83,1 Wochen und im Vergleichs-Arm 26,0 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 13 Patientinnen (28,3%) mit dMMR-Status im Durvalumab+CTx-Arm und 24 Patientinnen (49%) im Vergleichsarm die Therapie vor Beginn der Erhaltungstherapie ab [21].

Patientenpräferenzen

In der Studie DUO-E wird bei einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie im Vergleich zur zVT Carboplatin+Paclitaxel 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 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 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 [2-6, 15-17]. 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 [1, 14, 18-20].

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 GmbH. Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zVT. 2024.
2. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Juli 2024]. 2024.
3. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Dezember 2023]. 2023.
4. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation IMFINZI® (Durvalumab). 0000.
5. Bendalis GmbH. Fachinformation. Carboplatin Bendalis 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Januar 2023]. 2023.
6. AxioNovo GmbH. Fachinformation. axitaxel® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Stand: Februar 2020]. 2020.
7. 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.
8. 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.
9. 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>.
10. 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.
11. Medscape WebMD LLC. Carboplatin AUC Dosing (Calvert) 2020 [18.06.2024]. Available from: <https://reference.medscape.com/calculator/169/carboplatin-auc-dosing-calvert>.
12. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin 2024 [18.06.2024]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>
13. 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>.
14. 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>.

15. TAD Pharma GmbH. Fachinformation. Dexamethason TAD[®] 20 mg/ - 40 mg Tabletten. [Stand: Januar 2022]. 2022.
16. ratiopharm GmbH. Fachinformation. H2Blocker-ratiopharm[®] 200 mg/2 ml Injektionslösung [Stand: Dezember 2013]. 2013.
17. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation. Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung [Stand: Februar 2018]. 2018.
18. 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.
19. 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 .
20. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 3. Quartal 2024]. 2024.
21. 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 Informationen wurden der EPAR-Produktinformation von IMFINZI® entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung [gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation]

Die Behandlung muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

MMR-Test bei Patienten mit Endometriumkarzinom

Die Behandlung von Patienten mit Endometriumkarzinom soll auf der Bewertung des MMR-Tumorstatus basieren, bestimmt mittels einer validierten Testmethode (siehe Abschnitt 5.1 der EPAR-Produktinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von IMFINZI als Monotherapie und IMFINZI als Kombinationstherapie ist in Tabelle 3-19 dargestellt. IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Wenn IMFINZI in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, wird auf die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SmPC) der anderen Arzneimittel für weitere Informationen verwiesen.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis von IMFINZI als Monotherapie und als Kombinationstherapie

Indikation	Empfohlene IMFINZI-Dosis	Behandlungsdauer
Monotherapie		
Lokal fortgeschrittenes NSCLC	10 mg/kg alle 2 Wochen oder 1500 mg alle 4 Wochen ^a	Bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder über maximal 12 Monate ^b
HCC	1500 mg alle 4 Wochen ^a	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität

Indikation	Empfohlene IMFINZI-Dosis	Behandlungsdauer
Kombinationstherapie		
Metastasiertes NSCLC	<p>Während einer platinbasierten Chemotherapie: 1500 mg^e in Kombination mit Tremelimumab 75 mg^e und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen (12 Wochen)</p> <p>Nach platinbasierter Chemotherapie: 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie und eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed^d alle 4 Wochen</p> <p>Eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg^{e,f} soll in Woche 16 parallel zu IMFINZI verabreicht werden</p>	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
ES-SCLC	1500 mg ^g in Kombination mit Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen, gefolgt von 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
BTC	1500 mg ^h in Kombination mit Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) bis zu 8 Zyklen, gefolgt von 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
HCC	IMFINZI 1500 mg ⁱ wird in Kombination mit 300 mg ⁱ Tremelimumab als Einzeldosis in Zyklus 1/Tag 1 angewendet, gefolgt von IMFINZI als Monotherapie alle 4 Wochen	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
Endometriumkarzinom	1120 mg in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen (21 Tage) für mindestens 4 und bis zu 6 Zyklen, gefolgt von IMFINZI 1500 mg ^j alle 4 Wochen als Monotherapie (dMMR-Patienten) oder in Kombination mit 300 mg Olaparib zweimal täglich (pMMR-Patienten)	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität

- a: Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend IMFINZI 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.
- b: Es wird empfohlen, die Therapie klinisch stabiler Patienten bei ersten Anzeichen einer Krankheitsprogression fortzuführen, bis sich die Krankheitsprogression bestätigt hat.
- c: Patienten mit metastasiertem NSCLC und einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat. Patienten mit einem Körpergewicht von 34 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 1 mg/kg Tremelimumab, bis sich das Körpergewicht auf über 34 kg erhöht hat.
- d: Bei Patienten, bei denen das Karzinom nicht vom Plattenepithel ausgeht und die während der platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed und Carboplatin/Cisplatin behandelt wurden, soll eine Anwendung von Pemetrexed als Erhaltungstherapie in Erwägung gezogen werden.
- e: Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis Tremelimumab parallel zu IMFINZI gegeben werden.
- f: Wenn Patienten weniger als 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten, sollen die verbleibenden Zyklen Tremelimumab (bis zu insgesamt 5) parallel zu IMFINZI nach der platinbasierten Chemotherapie-Phase gegeben werden.
- g: ES-SCLC-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg von IMFINZI erhalten. In Kombination mit einer Chemotherapie-Dosis alle 3 Wochen (21 Tage), gefolgt von 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.
- h: BTC-Patienten mit einem Körpergewicht von 36 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg von IMFINZI erhalten. In Kombination mit einer Chemotherapie-Dosis alle 3 Wochen (21 Tage), gefolgt von 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 36 kg erhöht hat.
- i: HCC-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat. Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 4 mg/kg Tremelimumab, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 40 kg erhöht hat.
- j: Endometriumkarzinom-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen während der Erhaltungsphase eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat.
- Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich, siehe Tabelle 3-20.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten und nicht-immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-20 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation).

Tabelle 3-20: Behandlungsmodifikationen und Empfehlungen zum Umgang mit IMFINZI oder für IMFINZI in Kombination mit anderen Arzneimitteln

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	ALT oder AST >3- ≤5-fach ULN oder Gesamtbilirubin >1,5-≤3-fach ULN	Dosis aussetzen
	ALT oder AST >5-≤10-fach ULN	IMFINZI aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	Gleichzeitig ALT oder AST >3-fach ULN und Gesamtbilirubin >2-fach ULN ^b	Dauerhaftes Absetzen
	ALT oder AST >10-fach ULN oder Gesamtbilirubin >3-fach ULN	
Immunvermittelte Hepatitis bei HCC-Patienten (oder sekundäre Tumorbeteiligung der Leber mit abweichenden Ausgangswerten) ^c	ALT oder AST >2,5-≤5-fach BLV und ≤20-fach ULN	Dosis aussetzen
	ALT oder AST >5-7-fach BLV und ≤20-fach ULN oder gleichzeitig ALT oder AST 2,5-5-fach BLV und ≤20-fach ULN und Gesamtbilirubin >1,5- <2-fach ULN ^b	IMFINZI aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	ALT oder AST >7-fach BLV oder >20-fach ULN je nachdem, was zuerst eintritt oder Bilirubin >3-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 für IMFINZI-Monotherapie	Dosis aussetzen
	Grad 3 für IMFINZI + Tremelimumab	Dauerhaftes Absetzen von Tremelimumab ^e
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Darmperforation ^d	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyroiditis	Grad 2-4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2-4	Keine Veränderungen
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis/ Hypophyseninsuffizienz	Grad 2-4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelter Diabetes-mellitus Typ 1	Grad 2-4	Keine Veränderungen
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin >1,5-3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen
	Grad 3 mit Serumkreatinin >3-fach Baseline oder >3-6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin >6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelter Ausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für >1 Woche	Dosis aussetzen
	Grad 3	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myositis/Polymyositis/ Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^f
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Infektion	Grad 3 oder 4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte transverse Myelitis	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Meningitis	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Enzephalitis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelter Guillain-Barré-Syndrom	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen ^h	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Nicht-immunvermittelte Nebenwirkungen		
Aplasie der roten Zelllinie (pure red cell aplasia, PRCA) ¹	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Andere nicht-immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen bis \leq Grad 1 oder Rückgang auf den Ausgangswert
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ^g
<p>a: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), Version 4.03.</p> <p>b: Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhungen ohne gleichzeitige Erhöhungen des Bilirubins zu beachten.</p> <p>c: Wenn AST und ALT bei Patienten mit Leberbeteiligung zu Beginn der Behandlung geringer oder gleich dem ULN-Wert sind, sollte Durvalumab gemäß den Empfehlungen für Hepatitis ohne Leberbeteiligung ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p>d: Nebenwirkung ist nur mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab assoziiert.</p> <p>e: Bei Grad 3 ist Tremelimumab dauerhaft abzusetzen; die Behandlung mit Durvalumab kann jedoch fortgesetzt werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist.</p> <p>f: Dauerhaftes Absetzen von IMFINZI, wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf \leq Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen.</p> <p>g: Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen auf begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und klinischer Beurteilung beruhen sollte.</p> <p>h: Einschließlich Immunthrombozytopenie, Pankreatitis, immunvermittelter Arthritis, Uveitis und nicht-infektiöser Zystitis.</p> <p>i: Nebenwirkung ist nur mit einer Olaparib-Erhaltungstherapie in Kombination mit IMFINZI assoziiert, wenn sie nach der Behandlung von IMFINZI in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie erfolgte.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung soll die Behandlung mit IMFINZI und/oder Tremelimumab ausgesetzt und eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation). Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMFINZI und/oder Tremelimumab innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf \leq Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. IMFINZI und Tremelimumab sollen bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 3 (schwerwiegend) und bei allen immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 4 (lebensbedrohlich) dauerhaft abgesetzt werden, es sei denn, es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Ersatzhormonen kontrolliert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der EPAR-Produktinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2 der EPAR-Produktinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2 der EPAR-Produktinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Bezug auf nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC), kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC), biliäre Tumore (BTC) und hepatozelluläre Karzinome (HCC) nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Neuroblastomen, soliden Tumoren und Sarkomen untersucht. Die Ergebnisse der Studie ließen jedoch nicht den Schluss zu, dass der Nutzen einer solchen Anwendung die Risiken überwiegt. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 der EPAR-Produktinformation beschrieben.

Art der Anwendung

IMFINZI ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben (siehe Abschnitt 6.6 der EPAR-Produktinformation).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der EPAR-Produktinformation.

IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie

Bei NSCLC, kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) und BTC, wenn IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie gegeben wird, wird IMFINZI vor der Chemotherapie am selben Tag gegeben.

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.

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

Bezüglich empfohlener Behandlungsmodifikationen siehe Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation, Tabelle 3-20.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen soll eine angemessene Bewertung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss alternativer Ätiologien durchgeführt werden. Basierend auf der Schwere der Nebenwirkung soll die Behandlung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder eine endokrine Therapie soll begonnen werden. Für Ereignisse, die eine Kortikosteroid-Therapie erfordern, soll nach Verbesserung auf \leq Grad 1 ein Ausschleichen der Kortikosteroide begonnen und mindestens über 1 Monat fortgeführt werden. Wenn eine Verschlechterung oder keine Verbesserung eintritt, ist eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis und/oder die Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva in Betracht zu ziehen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI, IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab oder IMFINZI in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gefolgt von IMFINZI in Kombination mit Olaparib auf (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Bei Ereignissen vom Grad 2 soll eine Behandlung mit 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Bei Ereignissen vom Grad 3 oder 4 soll eine Behandlung mit 2-4 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Pneumonitis und Strahlenpneumonitis

Strahlenpneumonitis wird häufig bei Patienten beobachtet, die eine Bestrahlungstherapie der Lunge erhalten. Das klinische Bild einer Pneumonitis und einer Strahlenpneumonitis ist sehr ähnlich. In der PACIFIC-Studie trat bei Patienten, die eine Behandlung mit mindestens 2 Zyklen einer simultanen Radiochemotherapie in den Tagen 1 bis 42 vor dem Beginn der Studie abgeschlossen hatten, eine Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis auf. Dies betraf 161 (33,9%) Patienten in der mit IMFINZI behandelten Gruppe und 58 (24,8%) Patienten in der Placebo-Gruppe, darunter Pneumonitis des Grads 3 (3,4% vs. 3,0%) und des Grads 5 (1,1% vs. 1,7%).

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis soll mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen, wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Die Alaninaminotransferase (ALT)-, Aspartataminotransferase (AST)-, Gesamtbilirubin- sowie die alkalischen Phosphatase-Spiegel sollen vor Beginn der Behandlung und vor jeder nachfolgenden Infusion überwacht werden. Basierend auf der klinischen Bewertung ist eine zusätzliche Überwachung in Betracht zu ziehen. Eine immunvermittelte Hepatitis soll wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Bei allen Graden sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent gegeben werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Kolitis

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Darmperforation sowie Dickdarmperforation traten bei Patienten unter Anwendung von IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis oder Diarrhö überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent gegeben werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Ein Chirurg ist unverzüglich zu konsultieren bei Verdacht auf eine Darmperforation ALLER Grade.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyroiditis

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyroiditis traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyroiditis soll wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Bei einer immunvermittelten Hypothyreose soll, wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie eingeleitet werden. Bei immunvermittelter Hyperthyreose/Thyroiditis kann bei Grad 2-4 eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollen die Patienten wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung, angewendet und eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1

Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, der sich zunächst als diabetische Ketoazidose äußern kann und die, wenn sie nicht frühzeitig erkannt wird, tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome eines Diabetes mellitus Typ 1 überwacht werden. Bei symptomatischem Diabetes mellitus Typ 1 sollten Patienten wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, kann die Behandlung mit Insulin eingeleitet werden.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollen Patienten wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung, angewendet und eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Immunvermittelte Nephritis

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelter Ausschlag

Immunvermittelter Ausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome eines Ausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2 > 1 Woche oder bei Grad 3 und 4 sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Myokarditis

Immunvermittelte Myokarditis, die tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie im Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 2-4 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Wenn trotz Kortikosteroiden innerhalb von 2 bis 3 Tagen keine Besserung eintritt, ist umgehend eine zusätzliche immunsuppressive Therapie einzuleiten. Nach der Rekonvaleszenz (Grad 0) soll ein Ausschleichen der Kortikosteroide begonnen und über mindestens 1 Monat fortgesetzt werden.

Immunvermittelte Pankreatitis

Immunvermittelte Pankreatitis trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden.

Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab können potenziell auch andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit IMFINZI als Monotherapie oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab behandelt wurden: Myasthenia gravis, transverse Myelitis, Myositis, Polymyositis, Rhabdomyolyse, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immunthrombozytopenie und nicht-infektiöse Zystitis (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Patienten sollen auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden bei Patienten unter IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollen wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden. Bei Schweregrad 1 oder 2 kann eine Prämedikation zur Prophylaxe nachfolgender Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden. Bei Grad 3 oder 4 sind schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion gemäß der institutionellen Standards, der entsprechenden Richtlinien für die klinische Praxis und/oder der Therapieleitlinien zu behandeln.

Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende AID hin. Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 zu Studienbeginn (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG); aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung innerhalb von 2 Jahren vor Beginn der Studie; Immundefizienz in der Vorgeschichte; schwere immunvermittelte Nebenwirkungen in der Vorgeschichte; Erkrankungen mit erforderlicher systemischer Immunsuppression, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent); unkontrollierte interkurrente Erkrankungen; aktive Tuberkulose oder Hepatitis-B-, -C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Beginn der Behandlung mit IMFINZI. Aufgrund fehlender Daten soll Durvalumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Für weitere Informationen zu den Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien siehe Abschnitt 5.1 der EPAR-Produktinformation.

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

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Durvalumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation).

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK-) Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Durvalumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Durvalumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die Zielstruktur-vermittelte Disposition sind, werden keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab und Chemotherapie wurden im Rahmen der CASPIAN-Studie bewertet und es zeigte sich, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Durvalumab keine Auswirkungen auf die PK von Etoposid, Carboplatin oder Cisplatin hatte. Darüber hinaus hatte – basierend auf einer PK-Populationsanalyse – eine gleichzeitige Chemotherapie keine bedeutsamen Auswirkungen auf die PK von Durvalumab. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie wurden im Rahmen der POSEIDON-Studie bewertet und es zeigten sich bei gleichzeitiger Behandlung keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Tremelimumab, Durvalumab, nab-Paclitaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Durvalumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus hat Durvalumab das Potenzial, Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft zu haben. In allogenen Trächtigkeitsmodellen der Maus führte eine Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs zu einer Erhöhung der Abortrate. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der EPAR-Produktinformation). Es ist bekannt, dass humane Immunglobulin G1 (IgG1) plazentagängig sind. Die Plazentagängigkeit von Durvalumab wurde in Tierstudien nachgewiesen. Durvalumab kann möglicherweise dem Fötus schaden, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird und sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Durvalumab in die Muttermilch übergeht. Verfügbare toxikologische Daten von Cynomolgus-Affen haben niedrige Durvalumab-Konzentrationen in der Muttermilch an Tag 28 nach der Geburt gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der EPAR-Produktinformation). Beim Menschen können Antikörper in die Muttermilch übergehen, jedoch ist das Potenzial für eine Resorption und Schädigung des Neugeborenen unbekannt. Ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Durvalumab verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Durvalumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung für die Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den möglichen Auswirkungen von Durvalumab auf die Fertilität bei Menschen oder Tieren vor.

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

Durvalumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation]

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

IMFINZI als Monotherapie

Die Sicherheit von IMFINZI als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 4045 Patienten mit verschiedenen Tumorarten. Die Anwendung von IMFINZI erfolgte in der Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 1500 mg alle 4 Wochen. Die häufigsten (>10%) Nebenwirkungen waren Husten/produktiver Husten (18,7%), Diarrhö (16,1%), Ausschlag (15,5%), Arthralgie (13,8%), Fieber (13,0%), Abdominalschmerzen (13,0%), Infektionen der oberen Atemwege (12,1%), Pruritus (11,4%) und Hypothyreose (10,9%). Die häufigsten (>2%) NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad ≥ 3 Nebenwirkungen waren Pneumonie (3,6%) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,9%).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 3,7% der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Pneumonitis (0,9%) und Pneumonie (0,7%).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 13,0% der Patienten verzögert angewendet oder unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisverzögerung oder Unterbrechung führten, waren Pneumonie (2,2%) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,2 %).

Die Sicherheit von IMFINZI als Monotherapie bei Patienten, die wegen eines HCC behandelt wurden, basiert auf Daten von 492 Patienten und entsprach dem Gesamtsicherheitsprofil des Datenpools für die IMFINZI-Monotherapie (N=4045 Patienten). Die häufigsten (>10%) Nebenwirkungen waren AST erhöht/ALT erhöht (20,3%), Abdominalschmerzen (17,9%), Diarrhö (15,9%), Pruritus (15,4%) und Ausschlag (15,2%). Die häufigsten (>2%) Nebenwirkungen des Grads >3 waren AST erhöht/ALT erhöht (8,1%) und Abdominalschmerzen (2,2 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 3,7% der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren AST erhöht/ALT erhöht (0,8%) und Hepatitis (0,6%).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 11,6% der Patienten verzögert angewendet oder unterbrochen. Die Nebenwirkung, die am häufigsten zur Dosisverzögerung oder Unterbrechung der Therapie führte, war AST erhöht/ALT erhöht (5,9%).

IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie

Die Sicherheit von IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie basiert auf gepoolten Daten von 838 Patienten aus 3 Studien (TOPAZ-1, CASPIAN und DUO-E). Die häufigsten (>10%) Nebenwirkungen waren Neutropenie (47,3%), Anämie (44,9%), Ermüdung/Fatigue (38,%), Übelkeit (38,4%), Thrombozytopenie (28,0%), Alopezie (27,4%), Verstopfung (25,9%), verminderter Appetit (21,2%), periphere Neuropathie (21,2%), Abdominalschmerzen (20,3%), Diarrhö (19,1%), Ausschlag (18,5%), Erbrechen (18,0%), Leukopenie (17,2%), Fieber (13,4%), Arthralgie (12,4%), Husten/produktiver Husten (12,4%), Pruritus (11,8%), Hypothyreose (11,0%), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (10,7%) und peripheres Ödem (10,1%). Die häufigsten (>2%) NCI CTCAE Grad ≥ 3 Nebenwirkungen waren Neutropenie (30,7%), Anämie (17,1%), Thrombozytopenie (9,9%), Leukopenie (6,4%), Ermüdung/Fatigue (4,5%), febrile Neutropenie (2,9%), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,1%) und Pneumonie (2,0%).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 3,6% der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Anämie (0,5%), Ausschlag (0,5%) und Ermüdung/Fatigue (0,5%).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 31,0% der Patienten verzögert angewendet oder die Behandlung wurde unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisverzögerung oder Unterbrechung der Therapie führten, waren Neutropenie (15,0%), Thrombozytopenie (6,8%), Anämie (5,1%) und Leukopenie (2,9%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-21 zeigt die Inzidenz der Nebenwirkungen im gepoolten Sicherheitsdatensatz der IMFINZI-Monotherapie (N=4045) bei Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie (N=838) behandelt wurden, sowie bei Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, gefolgt von IMFINZI in Kombination mit Olaparib (platinbasierte Chemotherapie+IMFINZI+Olaparib) (N=238) behandelt wurden. Tabelle 3-22 zeigt, sofern nicht anders angegeben, die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten, die im Rahmen der POSEIDON-Studie (N=330) mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, und bei Patienten, die im HCC-Pool (N=462) mit IMFINZI in Kombination mit einer Einzeldosis von Tremelimumab 300 mg behandelt wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen mit abnehmender Häufigkeit dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI

	IMFINZI als Monotherapie	IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie + IMFINZI + Olaparib*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^a		Infektionen der oberen Atemwege ^a
Häufig	Pneumonie ^{b,c} , Influenza, orale Candidose, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^d	Pneumonie ^{b,c} , Infektionen der oberen Atemwege ^a , Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^d	Pneumonie, orale Candidose, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^d
Gelegentlich		Orale Candidose, Influenza	Influenza
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems			
Sehr häufig		Anämie, Leukopenie ^e , Neutropenie ^f , Thrombozytopenie ^g	Anämie ^h , Leukopenie ^h , Neutropenie ^h , Thrombozytopenie ^h
Häufig		Febrile Neutropenie, Panzytopenie ^c	Aplasie der roten Zelllinie, febrile Neutropenie ^h , Lymphopenie ⁱ
Gelegentlich		Immunthrombozytopenie	Panzytopenie ^h
Selten	Immunthrombozytopenie ^c		
Erkrankungen des Immunsystems			
Häufig			Überempfindlichkeit ^{i,j}
Endokrine Erkrankungen			
Sehr häufig	Hypothyreose ^k	Hypothyreose ^k	Hypothyreose

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

	IMFINZI als Monotherapie	IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie + IMFINZI + Olaparib*
Häufig	Hyperthyreose ^l	Hyperthyreose ^l , Thyroiditis ^m	Hyperthyreose, Thyroiditis
Gelegentlich	Thyroiditis ^m , Nebenniereninsuffizienz	Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1	
Selten	Diabetes mellitus Typ 1, Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz, Diabetes insipidus		
Augenerkrankungen			
Gelegentlich		Uveitis	Uveitis
Selten	Uveitis		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Sehr häufig		Verminderter Appetit	Verminderter Appetit ^h
Erkrankungen des Nervensystems			
Sehr häufig		Periphere Neuropathie ⁿ	Periphere Neuropathie, Schwindel ⁱ , Kopfschmerzen ⁱ , Dysgeusie ^{i,o}
Gelegentlich		Myasthenia gravis	
Selten	Myasthenia gravis, Meningitis ^p		
Nicht bekannt	Nichtinfektiöse Enzephalitis ^q , Guillain-Barré-Syndrom, transverse Myelitis		
Gefäßerkrankungen			
Häufig			Venöse thromboembolische Ereignisse ^{i,s}
Herzerkrankungen			
Gelegentlich	Myokarditis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Sehr häufig	Husten/produktiver Husten	Husten/produktiver Husten	Husten/produktiver Husten, Dyspnoe ^{i,t}
Häufig	Pneumonitis ^c , Dysphonie	Pneumonitis	Pneumonitis, Dysphonie
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung	Interstitielle Lungenerkrankung, Dysphonie	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerzen ^u	Diarrhö, Abdominalschmerzen ^u , Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Abdominalschmerzen ^u , Verstopfung ^h , Übelkeit ^h , Erbrechen ^h , Stomatitis ^h
Häufig		Stomatitis ^v	Dyspepsie ⁱ , Kolitis ^w

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

	IMFINZI als Monotherapie	IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie + IMFINZI + Olaparib*
Gelegentlich	Kolitis ^w , Pankreatitis ^x	Kolitis ^w , Pankreatitis ^x	
Selten	Zöliakie ^f	Zöliakie ^f	
Leber- und Gallenerkrankungen			
Sehr häufig		Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht ^y	Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht
Häufig	Hepatitis ^{c,z} , Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht ^{c,y}	Hepatitis ^{c,z}	
Gelegentlich			Hepatitis ^z
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Sehr häufig	Ausschlag ^{aa} , Pruritus	Ausschlag ^{aa} , Alopezie, Pruritus	Ausschlag ^{aa} , Alopezie ^h , Pruritus
Häufig	Nachtschweiß	Dermatitis	Dermatitis ^{bb}
Gelegentlich	Dermatitis, Psoriasis, Pemphigoid ^{cc}	Pemphigoid ^{cc} , Nachtschweiß, Psoriasis	Nachtschweiß
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Sehr häufig	Arthralgie	Arthralgie	Arthralgie ^h , Myalgie
Häufig	Myalgie	Myalgie	
Gelegentlich	Myositis ^{dd}	Immunvermittelte Arthritis, Myositis	Myositis
Selten	Polymyositis ^{ee} , immunvermittelte Arthritis		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Sehr häufig			Erhöhter Kreatininspiegel im Blut
Häufig	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie	Dysurie
Gelegentlich	Nephritis ^{ff}	Nichtinfektiöse Zystitis	Nichtinfektiöse Zystitis ^h
Selten	Nichtinfektiöse Zystitis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig	Fieber	Fieber, Ermüdung/Fatigue ^{gg} , peripheres Ödem ^{hh}	Fieber, Ermüdung/Fatigue ^h , Peripheres Ödem ^{hh}
Häufig	Peripheres Ödem ^{hh}		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ⁱⁱ	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ⁱⁱ	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf Durvalumab allein zurückzuführen, sondern können auch durch die zugrunde liegende Erkrankung oder durch andere Arzneimittel, die in Kombination angewendet werden, bedingt werden.

* gesamte Studienbehandlung mit bis zu sechs 21-Tage-Zyklen mit platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit IMFINZI, gefolgt von IMFINZI in Kombination mit Olaparib.

a: umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Peritonsillarabszess, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.

b: umfasst *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie, Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Zytomegalie-Pneumonie, Hämophilus- Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Streptokokken-Pneumonie, Candida-Pneumonie und Legionellen-Pneumonie.

c: einschließlich tödlichen Ausgangs.

d: umfasst Gingivitis, orale Infektion, Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.

e: umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl von weißen Blutkörperchen.

f: umfasst Neutropenie und verminderte Anzahl von Neutrophilen.

g: umfasst Thrombozytopenie und verminderte Anzahl an Blutplättchen.

h: Nebenwirkung gilt nur für Chemotherapie-Nebenwirkungen in der DUO-E-Studie.

i: Nebenwirkung gilt nur für Olaparib-Nebenwirkungen in der DUO-E-Studie.

j: umfasst Arzneimittelüberempfindlichkeit und Überempfindlichkeit.

k: umfasst autoimmune Hypothyreose, Hypothyreose, immunvermittelte Hypothyreose, erhöhte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut.

l: umfasst Hyperthyreose, Morbus Basedow, immunvermittelte Hyperthyreose und erniedrigte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut.

m: umfasst autoimmune Thyroiditis, immunvermittelte Thyroiditis, Thyroiditis und subakute Thyroiditis.

n: umfasst periphere Neuropathie, Parästhesie und periphere sensorische Neuropathie.

o: umfasst Dysgeusie und Geschmacksstörung.

p: umfasst Meningitis und nichtinfektiöse Meningitis.

q: berichtete Häufigkeit aus laufenden von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes ist selten und umfasst tödlichen Ausgang.

r: Ereignisse wurden nach der Markteinführung berichtet.

s: umfasst tiefe Venenthrombose, Embolie, venöse Embolie, Beckenvenenthrombose, oberflächliche Venenthrombose und Thrombose.

t: umfasst Dyspnoe und Belastungsdyspnoe.

u: umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.

v: umfasst Stomatitis und Schleimhautentzündung.

w: umfasst Kolitis, Enteritis, Enterokolitis und Proktitis.

x: umfasst Pankreatitis und akute Pankreatitis.

y: umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.

z: umfasst Hepatitis, autoimmune Hepatitis, toxische Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, akute Hepatitis, Hepatotoxizität und immunvermittelte Hepatitis.

aa: umfasst erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, Erythem, Ekzem und Ausschlag.

bb: umfasst Dermatitis und immunvermittelte Dermatitis.

cc: umfasst Pemphigoid, bullöse Dermatitis und Pemphigus. Aus abgeschlossenen und laufenden Studien wird die Häufigkeit als gelegentlich angegeben.

dd: umfasst Rhabdomyolyse, Myositis und Polymyositis.

ee: Polymyositis (tödlich) wurde bei einem Patienten beobachtet, der mit IMFINZI im Rahmen einer laufenden gesponserten klinischen Studie außerhalb des gepoolten Datensatzes behandelt wurde.

ff: umfasst autoimmune Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis, Nephritis, Glomerulonephritis und membranartige Glomerulonephritis.
 gg: umfasst Ermüdung/Fatigue und Asthenie.
 hh: umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.
 ii: umfasst Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Urtikaria mit Einsetzen am Tag der Anwendung oder 1 Tag nach der Anwendung.

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab

	IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie	IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 300 mg
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^a , Pneumonie ^b	
Häufig	Influenza, orale Candidose	Infektionen der oberen Atemwege ^a , Pneumonie ^b , Influenza, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c
Gelegentlich	Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c	Orale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems		
Sehr häufig	Anämie ^d , Neutropenie ^{d,e} , Thrombozytopenie ^{d,f} , Leukopenie ^{d,g}	
Häufig	Febrile Neutropenie ^d , Panzytopenie ^d	
Gelegentlich	Immunthrombozytopenie	
Nicht bekannt		Immunthrombozytopenie ^h
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig	Hypothyreose ⁱ	Hypothyreose ⁱ
Häufig	Hyperthyreose ^j , Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz/Hypophysitis, Thyroiditis ^k	Hyperthyreose ^j , Thyroiditis ^k , Nebenniereninsuffizienz
Gelegentlich	Diabetes insipidus, Diabetes mellitus Typ 1	Hypophyseninsuffizienz/Hypophysitis
Nicht bekannt		Diabetes insipidus ^h , Diabetes mellitus Typ 1 ^h
Augenerkrankungen		
Gelegentlich	Uveitis	
Selten		Uveitis ^h
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Verminderter Appetit ^d	
Erkrankungen des Nervensystems		
Häufig	Periphere Neuropathie ^{d,l}	
Selten	Enzephalitis ^m	Myasthenia gravis, Meningitis

	IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie	IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 300 mg
Nicht bekannt	Myasthenia gravis ⁿ , Guillain-Barré-Syndrom ⁿ , Meningitis ⁿ	Guillain-Barré-Syndrom ^h , Enzephalitis ^h
Herzerkrankungen		
Gelegentlich	Myokarditis ^o	Myokarditis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Husten/produktiver Husten	Husten/produktiver Husten
Häufig	Pneumonitis ^p , Dysphonie	Pneumonitis ^p
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung	Dysphonie, interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit ^d , Diarrhö, Verstopfung ^d , Erbrechen ^d	Diarrhö, Abdominalschmerzen ^q
Häufig	Stomatitis ^{d,r} , erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen ^q , erhöhte Lipase, Kolitis ^s , Pankreatitis ^t	Erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Kolitis ^s , Pankreatitis ^t
Selten	Zöliakie ⁿ	Zöliakie ^h
Nicht bekannt	Darmperforation ⁿ , Dickdarmperforation ⁿ	Darmperforation ^h , Dickdarmperforation ^h
Leber- und Gallenerkrankungen		
Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht ^u	Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht ^u
Häufig	Hepatitis ^v	Hepatitis ^v
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Alopezie ^d , Ausschlag ^w , Pruritus	Ausschlag ^w , Pruritus
Häufig		Dermatitis ^x , Nachtschweiß
Gelegentlich	Dermatitis, Nachtschweiß, Pemphigoid	Pemphigoid
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie	
Häufig	Myalgie	Myalgie
Gelegentlich	Myositis ^y , Polymyositis ^y , immunvermittelte Arthritis ⁿ	Myositis ^y , Polymyositis ^y , immunvermittelte Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie
Gelegentlich	Nephritis, nichtinfektiöse Zystitis	Nephritis ^z
Nicht bekannt		Nichtinfektiöse Zystitis ^h
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue ^d , Fieber	Fieber, peripheres Ödem ^{aa}
Häufig	Peripheres Ödem ^{aa}	

	IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie	IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 300 mg
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^{bb}	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^{bb}
<p>a: umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.</p> <p>b: umfasst <i>Pneumocystis jirovecii</i>-Pneumonie, Pneumonie und bakterielle Pneumonie.</p> <p>c: umfasst Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.</p> <p>d: Nebenwirkung basiert auf Nebenwirkungen der Chemotherapie in der POSEIDON-Studie.</p> <p>e: umfasst Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl.</p> <p>f: umfasst verminderte Anzahl an Blutplättchen und Thrombozytopenie.</p> <p>g: umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen.</p> <p>h: Nebenwirkung wurde nicht im HCC-Pool beobachtet, wurde aber bei Patienten gemeldet, die in von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien mit IMFINZI oder IMFINZI + Tremelimumab behandelt wurden.</p> <p>i: umfasst erhöhtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Hypothyreose und immunvermittelte Hypothyreose.</p> <p>j: umfasst vermindertes Thyreoidea-stimulierendes Hormon und Hyperthyreose.</p> <p>k: umfasst autoimmune Thyroiditis, immunvermittelte Thyroiditis, Thyroiditis und subakute Thyroiditis.</p> <p>l: umfasst periphere Neuropathie, Parästhesie und periphere sensorische Neuropathie.</p> <p>m: umfasst Enzephalitis und autoimmune Enzephalitis.</p> <p>n: Nebenwirkung wurde nicht in der POSEIDON-Studie beobachtet, wurde aber bei Patienten gemeldet, die in anderen klinischen Studien außerhalb des POSEIDON-Datensatzes mit IMFINZI oder IMFINZI + Tremelimumab behandelt wurden.</p> <p>o: umfasst autoimmune Myokarditis.</p> <p>p: umfasst immunvermittelte Pneumonitis und Pneumonitis.</p> <p>q: umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.</p> <p>r: umfasst Schleimhautentzündung und Stomatitis.</p> <p>s: umfasst Kolitis, Enteritis und Enterokolitis.</p> <p>t: umfasst autoimmune Pankreatitis, Pankreatitis und akute Pankreatitis.</p> <p>u: umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.</p> <p>v: umfasst autoimmune Hepatitis, Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, Hepatotoxizität, akute Hepatitis und immunvermittelte Hepatitis.</p> <p>w: umfasst Ekzem, Erythem, Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag und pustulösen Ausschlag.</p> <p>x: umfasst Dermatitis und immunvermittelte Dermatitis.</p> <p>y: umfasst Rhabdomyolyse, Myositis und Polymyositis.</p> <p>z: umfasst autoimmune Nephritis und immunvermittelte Nephritis.</p> <p>aa: umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.</p> <p>bb: umfasst Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Urtikaria.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

IMFINZI ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung und/oder nach Anpassung der Behandlung ab. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen spiegeln die kombinierten Sicherheitsdaten der IMFINZI-Monotherapie von 4045 Patienten wider, die die PACIFIC-Studie und weitere Studien an Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren in Indikationen, für die Durvalumab nicht zugelassen ist, umfassen. IMFINZI wurde in allen Studien in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 1500 mg alle 3 oder 4 Wochen angewendet. Details über signifikante Nebenwirkungen von IMFINZI bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zur IMFINZI-Monotherapie beobachtet worden waren.

Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen beruhen auf 2280 Patienten, die IMFINZI 20 mg/kg alle 4 Wochen in Kombination mit Tremelimumab 1 mg/kg oder IMFINZI 1500 mg in Kombination mit Tremelimumab 75 mg alle 4 Wochen erhielten. Details über signifikante Nebenwirkungen von IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zu IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab beobachtet wurden.

Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen spiegeln auch die kombinierten Sicherheitsdaten von IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 300 mg von 462 Patienten mit HCC (des HCC-Pools) wider. In diesen beiden Studien wurde IMFINZI in einer Dosierung von 1500 mg in Kombination mit 300 mg Tremelimumab alle 4 Wochen angewendet.

Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.2 und 4.4 der EPAR-Produktinformation beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie (n=4045, verschiedene Tumorarten) hatten 103 Patienten (2,5%) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 27 Patienten (0,7%) eine Pneumonitis des Grads 3, 2 Patienten (<0,1%) eine Pneumonitis des Grads 4 und 7 Patienten (0,2%) eine Pneumonitis des Grads 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 56 Tage (Bereich: 2-814 Tage). Fünfundsiebzig der 103 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab und 1 Patient erhielt zusätzlich Cyclosporin. Bei 40 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 61 Patienten auf.

Eine immunvermittelte Pneumonitis trat häufiger bei Patienten der PACIFIC-Studie auf, die innerhalb von 1 bis 42 Tagen vor dem Beginn der Studie eine simultane Radiochemotherapie abgeschlossen hatten (10,7%) im Vergleich zu den anderen Patienten der kombinierten Sicherheitsdaten (1,0%).

In der PACIFIC-Studie (n=475 im IMFINZI-Arm und n=234 im Placebo-Arm) kam es bei 47 Patienten (9,9%) der mit IMFINZI behandelten Gruppe und 14 Patienten (6,0%) der Placebo-Gruppe zu einer immunvermittelten Pneumonitis. Bei 9 Patienten (1,9%) unter IMFINZI im Vergleich zu 6 Patienten (2,6%) unter Placebo handelte es sich um eine Pneumonitis des Grads 3 und bei 4 Patienten (0,8%) unter IMFINZI im Vergleich zu 3 Patienten (1,3%) unter Placebo um eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug in der mit IMFINZI behandelten Gruppe 46 Tage (Bereich: 2-342 Tage) im Vergleich zu 57 Tagen (Bereich: 26-253 Tage) in der Placebo-Gruppe. In der mit IMFINZI behandelten Gruppe erhielten alle Patienten systemische Kortikosteroide, 30 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab. In der Placebo-Gruppe erhielten alle Patienten systemische Kortikosteroide, 12 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und 1 Patient erhielt zusätzlich Cyclophosphamid und Tacrolimus. Rekonvaleszenz trat bei 29 Patienten in der IMFINZI-Gruppe und bei 6 Patienten in der Placebo-Gruppe auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) hatten 86 Patienten (3,8%) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 30 Patienten (1,3%) eine Pneumonitis des Grads 3, 1 Patient (<0,1%) eine Pneumonitis des Grads 4 und 7 Patienten (0,3%) eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 8-912 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 79 dieser 86 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Sieben Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 39 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 51 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 6 Patienten (1,3%) eine immunvermittelte Pneumonitis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2%) und Grad 5 (tödlich) bei 1 Patienten (0,2%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 5-774 Tage). Sechs Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 5 dieser 6 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

In der DUO-E-Studie trat eine immunvermittelte Pneumonitis bei 5 (2,1%) von 238 Patienten auf, die mit einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit IMFINZI gefolgt von IMFINZI in Kombination mit Olaparib (Behandlungsarm mit platinbasierter Chemotherapie + IMFINZI + Olaparib) behandelt wurden, einschließlich Grad 3 bei 3 (1,3%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 65-321 Tage). Fünf Patienten erhielten systemische Kortikosteroide, darunter 4 Patienten, die eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag) erhielten. Rekonvaleszenz trat bei allen 5 Patienten auf.

Immunvermittelte Hepatitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 112 Patienten (2,8%) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 65 Patienten (1,6%), Grad 4 bei 8 Patienten (0,2%) und Grad 5 (tödlich) bei 6 Patienten (0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 31 Tage (Bereich: 1-644 Tage). Sechszwanzig der 112 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Sieben Patienten erhielten ebenfalls eine Behandlung mit Mycophenolat. Bei 26 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 54 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) trat bei 80 Patienten (3,5%) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 48 Patienten (2,1%), Grad 4 bei 8 Patienten (0,4%) und Grad 5 (tödlich) bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 36 Tage (Bereich: 1-533 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 68 dieser 80 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Acht Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 27 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 34 Patienten (7,4%) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 20 Patienten (4,3%), Grad 4 bei 1 Patienten (0,2%) und Grad 5 (tödlich) bei 3 Patienten (0,6%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 13-313 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 32 dieser 34 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Neun Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 13 Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 77 Patienten (1,9%) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 15 Patienten (0,4%) und Grad 4 bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 71 Tage (Bereich: 1-920 Tage). Fünfundfünfzig der 77 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Zwei Patienten erhielten ebenfalls eine Behandlung mit Infliximab und 1 Patient erhielt ebenfalls Mycophenolat. Bei 13 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 54 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) trat bei 167 Patienten (7,3%) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 76 Patienten (3,3%) und Grad 4 bei 3 Patienten (0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 3-906 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 151 dieser 167 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Zweiundzwanzig Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 54 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 141 Patienten auf.

Darmperforation und Dickdarmperforation wurden gelegentlich bei Patienten gemeldet, die IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab erhielten.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 31 Patienten (6,7%) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (3,7%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 23 Tage (Bereich: 2-479 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 28 dieser 31 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Vier Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 5 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 29 Patienten auf.

In Studien außerhalb des HCC-Pools wurde bei Patienten, die IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab erhielten, (selten) eine Darmperforation beobachtet.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 307 Patienten (7,6%) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 3 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 86 Tage (Bereich: 1-951 Tage). Von den 307 Patienten erhielten 303 Patienten eine Hormonersatztherapie und 5 Patienten erhielten hochdosiert Kortikosteroide (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) gegen die immunvermittelte Hypothyreose. IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Hypothyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 61 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) trat bei 209 Patienten (9,2%) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 6 Patienten (0,3%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 1-624 Tage). Dreizehn Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 8 dieser 13 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 52 Patienten auf. Der immunvermittelten Hypothyreose ging bei 25 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose bzw. bei 2 Patienten eine immunvermittelte Thyroiditis voraus.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 46 Patienten (10,0%) eine immunvermittelte Hypothyreose auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 26-763 Tage). Ein Patient erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei allen Patienten war eine andere Therapie erforderlich, einschließlich einer Hormonersatztherapie. Rekonvaleszenz trat bei 6 Patienten auf. Der immunvermittelten Hypothyreose ging bei 4 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose voraus.

Immunvermittelte Hyperthyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 64 Patienten (1,6%) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf; einschließlich des Grads 3 bei 1 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 1-253 Tage). Neunundfünfzig der 64 Patienten erhielten eine Arzneimitteltherapie (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker), 13 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 5 der 13 Patienten erhielten eine systemische Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei einem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf. Zweiundzwanzig Patienten entwickelten nach der Hyperthyreose eine Hypothyreose.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) trat bei 62 Patienten (2,7%) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 5 Patienten (0,2%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 33 Tage (Bereich: 4-176 Tage). Achtzehn Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 11 dieser 18 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei dreiundfünfzig Patienten war eine andere Therapie erforderlich (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker). Die Behandlung wurde bei einem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 21 Patienten (4,5%) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 30 Tage (Bereich: 13-60 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und alle vier Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei zwanzig Patienten war eine andere Therapie erforderlich (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker). Die Behandlung wurde bei einem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 17 Patienten auf.

Immunvermittelte Thyroiditis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 16 Patienten (0,4%) eine immunvermittelte Thyroiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 49 Tage (Bereich: 14-217 Tage). Von den 16 Patienten erhielten 13 Patienten eine Hormonersatztherapie und 3 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei einem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Thyroiditis abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf. Drei Patienten entwickelten nach der Thyroiditis eine Hypothyreose.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) trat bei 15 Patienten (0,7%) eine immunvermittelte Thyroiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 22-141 Tage). Fünf Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 2 dieser 5 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei dreizehn Patienten war eine andere Therapie erforderlich, wie Hormonersatztherapie, Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker. Die Behandlung wurde bei keinem Patienten aufgrund von immunvermittelter Thyroiditis abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 6 Patienten (1,3%) eine immunvermittelte Thyroiditis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 56 Tage (Bereich: 7-84 Tage). Zwei Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 2 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei allen Patienten war eine andere Therapie erforderlich, einschließlich einer Hormonersatztherapie. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 20 Patienten (0,5%) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 6 Patienten (0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 157,5 Tage (Bereich: 20-547 Tage). Alle 20 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide; 7 der 20 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 6 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) trat bei 33 Patienten (1,4%) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 16 Patienten (0,7%) und Grad 4 bei 1 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 105 Tage (Bereich: 20-428 Tage). Zweiunddreißig Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 10 dieser 32 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei einem Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 11 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 6 Patienten (1,3%) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 64 Tage (Bereich: 43-504 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 6 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 3 Patienten (<0,1%) ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1 auf, einschließlich des Grads 3 bei 2 Patienten (<1%) und des Grads 4 bei 1 Patienten (<1%). Die Dauer bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 42-518 Tage). Alle drei Patienten benötigten eine Langzeitinsulintherapie. IMFINZI wurde bei einem Patienten dauerhaft abgesetzt. Ein Patient erholte sich und ein Patient erholte sich mit Folgeerscheinungen.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) trat bei 6 Patienten (0,3%) ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1 auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (<0,1%) und Grad 4 bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 58 Tage (Bereich: 7-220 Tage). Alle Patienten benötigten Insulin. Die Behandlung wurde bei 1 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 1 Patienten auf.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 4 Patienten (<0,1%) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf, einschließlich des Grads 3 bei 3 Patienten (<0,1%). Die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse betrug 74 Tage (Bereich: 44-225 Tage). Zwei Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag), bei zwei Patienten wurde IMFINZI aufgrund der immunvermittelten Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz abgesetzt und Rekonvaleszenz trat bei 1 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) trat bei 16 Patienten (0,7%) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 8 Patienten (0,4%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 123 Tage (Bereich: 63-388 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 8 dieser 16 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei vier Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 7 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 5 Patienten (1,1%) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 149 Tage (Bereich: 27-242 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 4 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei drei Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelte Nephritis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 18 Patienten (0,4%) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 4 Patienten (<0,1%) sowie Grad 4 bei 1 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 77,5 Tage (Bereich: 4-393 Tage). Dreizehn Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und 1 Patient erhielt außerdem Mycophenolat. IMFINZI wurde bei 7 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 9 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) trat bei 9 Patienten (0,4%) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 79 Tage (Bereich: 39-183 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 7 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 4 Patienten (0,9%) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (0,4%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 53 Tage (Bereich: 26-242 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 3 dieser 4 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

Immunvermittelter Ausschlag

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 65 Patienten (1,6%) ein immunvermittelter Ausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (0,4%), auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 54 Tage (Bereich: 4-576 Tage). Dreiunddreißig der 65 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei 5 Patienten wurde IMFINZI abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 43 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) trat bei 112 Patienten (4,9%) ein immunvermittelter Ausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) auf, einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (0,7%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 35 Tage (Bereich: 1-778 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 57 dieser 112 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 65 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n=462) trat bei 26 Patienten (5,6%) ein immunvermittelter Ausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) auf, einschließlich Grad 3 bei 9 Patienten (1,9%) und Grad 4 bei 1 Patienten (0,2%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 25 Tage (Bereich: 2-933 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 14 dieser 26 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 19 Patienten auf.

In der DUO-E-Studie trat ein immunvermittelter Ausschlag bei 8 (3,4%) von 238 Patienten auf, die mit einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit IMFINZI, gefolgt von IMFINZI in Kombination mit Olaparib (Behandlungsarm mit platinbasierter Chemotherapie + IMFINZI + Olaparib) behandelt wurden, einschließlich Grad 3 bei 2 (0,8%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 155 Tage (Bereich: 2-308 Tage). Alle Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag). Rekonvaleszenz trat bei allen 8 Patienten auf.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei 55 Patienten (1,4%) auf, einschließlich Grad 3 bei 5 Patienten (0,1%). Es gab keine Ereignisse der Grade 4 oder 5 auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n=2280) traten bei 45 Patienten (2,0%) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (<0,1%). Es traten keine Ereignisse von Grad 4 oder 5 auf.

In der DUO-E-Studie traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei 13 (5,5%) von 238 Patienten auf, die mit einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit IMFINZI gefolgt von IMFINZI in Kombination mit Olaparib (Behandlungsarm mit platinbasierter Chemotherapie + IMFINZI + Olaparib) behandelt wurden, einschließlich Grad 3 bei 1 (0,4%) Patienten. Es traten keine Ereignisse von Grad 4 oder 5 auf.

Aplasia der roten Zelllinie

Bei Anwendung von IMFINZI in Kombination mit Olaparib wurde über eine Aplasia der roten Zelllinie (PRCA) berichtet. In einer klinischen Studie bei Patienten mit Endometriumkarzinom, die mit IMFINZI in Kombination mit Olaparib behandelt wurden, betrug die Inzidenz für PRCA 1,6%. Alle Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 3 oder 4. Nach Absetzen von IMFINZI und Olaparib waren die Ereignisse kontrollierbar. Die Mehrheit der Ereignisse wurde mit Bluttransfusionen und Immunsuppression behandelt und führte zur Genesung; es gab keine tödlichen Ereignisse. Siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation zu Empfehlungen zum Umgang.

Laborwertabweichungen

Bei Patienten, die mit Durvalumab als Monotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 3,8% für Alaninaminotransferase erhöht; 6,1% für Aspartataminotransferase erhöht; 0,9% für Blutkreatinin erhöht; 5,4% für Amylase erhöht und 8,4% für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des Thyroidea-stimulierenden Hormon (TSH)-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN (upper limit of normal; oberer Normwert) in einen beliebigen Grad $>$ ULN auftrat, betrug 19,3% und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN (lower limit of normal; unterer Normwert) in einen beliebigen Grad $<$ LLN betrug 17,5%.

Bei Patienten, die mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 6,4% für Alaninaminotransferase erhöht; 6,5% für Aspartataminotransferase erhöht; 4,2% für Blutkreatinin erhöht; 6,4% für Amylase erhöht und 11,7% für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN in einen beliebigen Grad $>$ ULN auftrat, betrug 20,3% und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN in einen beliebigen Grad $<$ LLN betrug 24,1%.

Bei Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder Grad 4 auftrat, wie folgt: 6,2% für Alaninaminotransferase erhöht, 5,2% für Aspartataminotransferase erhöht, 4,0% für Blutkreatinin erhöht, 9,4% für Amylase erhöht und 13,6% für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN zu $>$ ULN auftrat, betrug 24,8% und für eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN auf $<$ LLN betrug 32,9%.

Bei Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder Grad 4 auftrat, wie folgt: 5,1% für Alaninaminotransferase erhöht, 5,8% für Aspartataminotransferase erhöht, 1,0% für Blutkreatinin erhöht, 5,9% für Amylase erhöht und 11,3% für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN zu $>$ ULN auftrat, betrug 4,2% und für eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN auf $<$ LLN betrug 17,2%.

Bei Patienten, die mit platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit IMFINZI, gefolgt von IMFINZI entweder als Monotherapie (Behandlungsarm mit platinbasierter Chemotherapie + IMFINZI) oder in Kombination mit Olaparib (Behandlungsarm mit platinbasierter Chemotherapie + IMFINZI + Olaparib) behandelt wurden, war der Anteil der Patienten, bei dem eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, im Behandlungsarm mit platinbasierter Chemotherapie + IMFINZI wie folgt: 3,5% für Alaninaminotransferase erhöht, 3,0% für Aspartataminotransferase erhöht und 0,4% für Blutkreatinin erhöht. Im Behandlungsarm mit platinbasierter Chemotherapie + IMFINZI + Olaparib war er wie folgt: 3,8% für Alaninaminotransferase erhöht, 3,4% für Aspartataminotransferase erhöht und 1,7% für Blutkreatinin erhöht. Der Anteil der Patienten, bei dem eine TSH-Verschiebung vom Ausgangswert \leq ULN auf $>$ ULN auftrat, betrug 27,2%, eine TSH-Verschiebung vom Ausgangswert \geq LLN auf $<$ LLN betrug 24,3% im Behandlungsarm mit platinbasierter Chemotherapie + IMFINZI. Der Anteil der Patienten, bei dem eine TSH-Verschiebung vom Ausgangswert \leq ULN auf $>$ ULN auftrat, betrug 28,6% und eine TSH-Verschiebung vom Ausgangswert \geq LLN auf $<$ LLN betrug 20,1% im Behandlungsarm mit platinbasierter Chemotherapie + IMFINZI + Olaparib.

Klasseneffekte der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Es wurden Fälle der folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren berichtet, die auch während der Behandlung mit Durvalumab auftreten können: exokrine Pankreasinsuffizienz.

Immunogenität

Die Immunogenität von IMFINZI als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 3069 Patienten, die mit IMFINZI 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Einzelsubstanz behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (Anti-Drug Antibodies, ADA) waren. Vierundachtzig Patienten (2,7%) wurden positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper (nAb) gegen Durvalumab wurden bei 0,5% (16/3069) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Sicherheit. Die Anzahl an Patienten ist nicht ausreichend, um den Einfluss von ADA auf die Wirksamkeit zu bestimmen.

Über mehrere Phase-III-Studien hinweg entwickelten 0% bis 10,1% der Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit anderen Therapeutika behandelt wurden, therapiebedingte ADA. Neutralisierende Antikörper gegen Durvalumab wurden bei 0% bis 1,7% der mit IMFINZI in Kombination mit anderen Therapeutika behandelten Patienten nachgewiesen. Die Präsenz von ADA hatte keine erkennbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder auf die Sicherheit.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet.

Die in den PACIFIC-, CASPIAN-, TOPAZ-1- und HIMALAYA-Studien erhobenen Sicherheitsdaten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Bei Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Erstlinienbehandlung in der POSEIDON-Studie wurden einige Unterschiede bezüglich der Sicherheit zwischen älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Die Sicherheitsdaten von Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, sind limitiert auf insgesamt 74 Patienten. Bei 35 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, die mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, gab es eine höhere Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen und eine höhere Abbruchrate aller Studienbehandlungen aufgrund von Nebenwirkungen (45,7% bzw. 28,6%), verglichen mit 39 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, die nur eine platinbasierte Chemotherapie erhielten (35,9% bzw. 20,5%).

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]

Informationen zu einer Überdosierung mit Durvalumab liegen nicht vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine entsprechende symptomatische Behandlung muss unverzüglich eingeleitet werden.

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

3 Jahre.

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 30 Tage bei 2°C bis 8°C und für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Zubereitung nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die hergestellte Infusionslösung unverzüglich verwendet werden. Bei nicht sofortiger Anwendung liegen die Lagerungszeit und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders. Sie würden normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

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

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3. der EPAR-Produktinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung [gemäß Abschnitt 6.6 der EPAR-Produktinformation]***Herstellung der Lösung***

IMFINZI wird als Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und enthält keine Konservierungsmittel, eine aseptische Arbeitsweise ist einzuhalten.

- Kontrollieren Sie das Arzneimittel visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. IMFINZI ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe, verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind. Durchstechflasche nicht schütteln.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen der/den IMFINZI-Durchstechflasche/n und überführen Sie es in einen Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-lösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5%iger) Glukoselösung für Injektionszwecke. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 15 mg/ml liegen. Lösung nicht einfrieren oder schütteln.
- Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Anwendung

- Geben Sie die Infusionslösung über 1 Stunde unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

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 bestehen 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 IMFINZI® 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 EPAR zu IMFINZI® enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der EPAR-Produktinformation zu IMFINZI® 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.

Auf Basis der aktuell vorliegenden Informationen bestehen keine Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit der Anwendung von Durvalumab [2]. Demzufolge sind keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig, die über routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten 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.

3.4.5 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.

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der EPAR-Produktinformation und dem finalen Bewertungsbericht des Committee for Medicinal Products for Human Use (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 IMFINZI® (Durvalumab). 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 3-23 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 3-23 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 3-23: 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	Intravenöse Infusion	„IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.“ (Seite 3 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Überwachung auf Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis	„Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis soll mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen, wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, behandelt werden.“ (Seite 10 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)
3	Untersuchung der Leberwerte	„Die Alaninaminotransferase-, Aspartataminotransferase-, Gesamtbilirubin- sowie die alkalischen Phosphatase-Spiegel sollen vor Beginn der Behandlung und vor jeder nachfolgenden Infusion überwacht werden. Basierend auf der klinischen Bewertung ist eine zusätzliche Überwachung in Betracht zu ziehen. Eine immunvermittelte Hepatitis soll wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 10/11 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
4	Überwachung auf Kolitis oder Diarrhö oder Darmperforation	„Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis oder Diarrhö und einer Darmperforation überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 11 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Untersuchung der Schilddrüsenfunktion	„Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis soll wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 11 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
6	Überwachung auf Nebenniereninsuffizienz	„Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollen die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 11 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
7	Überwachung auf Diabetes mellitus Typ 1	„Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome eines Diabetes mellitus Typ 1 überwacht werden. Bei symptomatischem Diabetes mellitus Typ 1 sollen Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 11 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	Überwachung auf Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz	„Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollen Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 11 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
9	Überwachung der Nierenfunktion	„Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 12 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
10	Überwachung auf Ausschlag oder Dermatitis	„Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome eines Ausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 12 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
11	Überwachung auf immunvermittelte Myokarditis	„Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie im Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 12 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
12	Überwachung auf immunvermittelte Pankreatitis	„Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 12 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)
13	Überwachung auf sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen	„Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit IMFINZI als Monotherapie oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab behandelt wurden: Myasthenia gravis, transverse Myelitis, Myositis, Polymyositis, Rhabdomyolyse, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immunthrombozytopenie, immunvermittelte Arthritis, Uveitis und nichtinfektiöse Zystitis (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 für andere immunvermittelte Nebenwirkungen empfohlen behandelt werden.“ (Seite 12 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	Ja
14	Überwachung auf Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	„Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden bei Patienten unter IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Infusionsbezogene Reaktionen sollen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 12/13 der EPAR-Produktinformation, Abschnitt 4.4)	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 Juli 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.

Die in Tabelle 3-23 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 IMFINZI® (Durvalumab). 0000.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 3. Quartal 2024]. 2024.