

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.06.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
BRCAm	Pathogene BRCA-Mutation (BRCA-mutated)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EQ-5D	EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian
FOSI	FACT/NCCN Ovarian Symptom Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
KI	Konfidenzintervall
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht erreicht
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PFS/PFS2	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)/ bis zum zweiten Progress oder Tod
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy) oder Tod
TOI	Trial Outcome Index

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy) oder Tod
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Julia Büchner
Position:	Vice President Pricing & Market Access
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3233
Fax:	04103 70 87 3233
E-Mail:	Julia.Buechner@astrazeneca.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	S-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Präambel

Olaparib (Lynparza[®] 50 mg Hartkapseln) wurde am 16. Dezember 2014 durch die Europäische Kommission für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen: *Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).*

Über die Nutzenbewertung im bisherigen Anwendungsgebiet gem. § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hatte der Gemeinsame Bundesausschuss am 27. November 2015 erstmalig beschlossen (Vorgangsnummer 2015-06-01-D-166). Für das Zulassungsverfahren und die Nutzenbewertung bildeten die Ergebnisse der Studie D0810C00019 (Studie 19) die Grundlage.

Basierend auf den finalen Daten der Studie 19 sowie den Daten der Phase-III-Studie (SOLO2, D0816C00002) wurde Olaparib (Lynparza[®] 150/100 mg Filmtabletten) am 8. Mai 2018 von der Europäischen Kommission für das folgende erweiterte Anwendungsgebiet zugelassen: *Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).* Dieses jetzt zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst somit das bisher für diesen Wirkstoff zugelassene (Teil-)Anwendungsgebiet komplett.

Im Rahmen des letzten Zulassungsverfahrens wurde der Status von Olaparib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens aufgehoben.

Es ergeben sich aufgrund der erweiterten Zulassung und der Aufhebung des Orphan Drug Status folgende Fragestellungen der Nutzenbewertung: Bewertung des Nutzens von Olaparib in dem Anwendungsgebiet, das im Vergleich zu dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet neu ist, sowie erneute Bewertung des Nutzens von Olaparib im bisherigen Anwendungsgebiet. Diese beiden Teilpopulationen sind im vorliegenden Dossier anhand der Daten der zulassungsrelevanten Studien (Studie 19 und SOLO2), die die bestverfügbare Evidenz für die beschriebenen Teilpopulationen darstellen, gemeinsam präsentiert.

Die beiden oben beschriebenen Teilpopulationen ergeben zusammen das komplette neu zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib. Aus medizinisch-wissenschaftlichen Erwägungen sowie unter Berücksichtigung der besonderen Verfahrens- und Zulassungskonstellation, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib für das gesamte neue Anwendungsgebiet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olaparib
Handelsname:	Lynparza®
ATC-Code:	L01XX46
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Olaparib ist der erste zugelassene Vertreter der Wirkstoffklasse der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren und eröffnet mit der zielgerichteten Wirkweise der synthetischen Letalität eine wichtige Therapieoption für Patientinnen mit Platin-sensitiven rezidiviertem Ovarialkarzinom.

Bindet Olaparib an das aktive Zentrum von PARP, verhindert es die Dissoziation des Enzyms von der Desoxyribonukleinsäure (DNA). Treffen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies zu Doppelstrangbrüchen, die gewöhnlich durch homologe Rekombination repariert werden. Bei Krebsarten mit einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) können Doppelstrangbrüche nicht wirksam repariert werden. Es werden fehleranfällige nicht-homologe Reparaturen aktiviert, was wegen erhöhter genomischer Instabilität letztlich zum Tod der Krebszelle führt. Bei Ovarialkarzinomen liegt oft eine HRD vor (z. B. Mutation im Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen [BRCA], RAD51-Gen B), welche die Tumorentstehung begünstigt, aber auch das Schlüsselmerkmal für die Platinsensitivität des Tumors ist. Platin-haltige Wirkstoffe bewirken DNA-Schäden, die bei einer HRD nicht behoben werden können. Spricht ein Rezidiv eines Platin-sensitiven epithelialen Ovarialkarzinoms erneut auf eine Platin-haltige Therapie an, wäre eine Erhaltungstherapie mit Olaparib indiziert.

Im Anwendungsgebiet ist mit Niraparib lediglich ein weiterer PARP-Inhibitor in Deutschland zugelassen. Die sonstigen in der Indikation Ovarialkarzinom zugelassenen Wirkstoffe, wie Bevacizumab und Chemotherapeutika, unterscheiden sich im Wirkmechanismus grundlegend von Olaparib und haben keine explizite Zulassung in der Erhaltungstherapie.

Durch die Olaparib-Erhaltungstherapie kann die Erkrankung länger kontrolliert, das Gesamtüberleben verlängert und eine nachfolgende, belastende und intravenös zu applizierende Chemotherapie mit ihren starken Nebenwirkungen hinausgezögert werden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). ^b	08.05.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet vollumfänglich das am 16. Dezember 2014 zugelassene Anwendungsgebiet: Olaparib wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen). BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgende Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom ^{b,c}	Beobachtendes Abwarten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und Karzinome des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom) wird von der WHO als eine Tumorentität zusammengefasst.
c: Schließt die Patientinnen mit BRCAm ein.
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, WHO: Weltgesundheitsorganisation

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

Im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-136) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet von Olaparib bestimmt. Der G-BA definiert beobachtendes Abwarten als ein Vorgehen, bei dem keine konkreten medizinischen Maßnahmen regelhaft durchzuführen sind. Eine Behandlung erfolgt ausschließlich patientenindividuell, symptomorientiert und nach Ermessen des behandelnden Arztes.

Das vorliegende Dossier präsentiert die Ergebnisse der Zulassungsstudien Studie 19 und SOLO2. Im Rahmen dieser Studien erhielten Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell), in den verblindeten Therapiearmen jeweils Olaparib oder Placebo. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht im Kontroll-Arm der vom G-BA als zVT festgelegten Definition des beobachtenden Abwartens.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wurden anhand von zwei internationalen, multizentrischen, randomisierten und doppelblinden Studien an Patientinnen mit Platin-sensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, abgeleitet. In Studie 19 wurden Patientinnen im Anwendungsgebiet unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus untersucht, während in SOLO2 ausschließlich Patientinnen mit einer pathogenen BRCA-Mutation (BRCAm) eingeschlossen wurden. Beide Studien zeigen einen klaren, bisher nicht erreichten und nachhaltigen Vorteil in der Wirksamkeit sowie eine gute Verträglichkeit von Olaparib gegenüber der zVT. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 1-9.

Mortalität

In der Gesamtpopulation der Studie 19 hatten Patientinnen im Olaparib-Arm im Vergleich zu Patientinnen im Placebo-Arm ein um 27% signifikant geringeres Risiko zu versterben (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,73 [0,55; 0,95]; $p=0,0214$). Diese Risikoreduktion führte dazu, dass zum Zeitpunkt der finalen Auswertung – und damit einer Beobachtungszeit von bis zu acht Jahren nach Studienbeginn – mehr als doppelt so viele Patientinnen im Olaparib-Arm (28%) im Vergleich zum Placebo-Arm (13%) am Leben waren. Die Überlegenheit der Erhaltungstherapie mit Olaparib fällt für Patientinnen mit BRCAm noch deutlicher aus. So wurde für diese Patientinnen in Studie 19 das Risiko zu versterben signifikant um 38% reduziert (HR [95%-KI]: 0,62 [0,42; 0,93]; $p=0,0214$) und das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich unter Olaparib im Vergleich zur zVT um 4,7 Monate (34,9 vs. 30,2 Monate). In SOLO2 zeigte sich ebenfalls ein positiver Trend zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib, allerdings wurde das mediane Überleben aufgrund der Unreife der Daten noch nicht erreicht. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in beiden Studien sind vermutlich zuungunsten von Olaparib verzerrt, da zum Zeitpunkt der Auswertung bereits 10,1% (Studie 19) bzw. 27,3% (SOLO2) der Patientinnen im jeweiligen Placebo-Arm einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhielten hatten.

Morbidität

Hinsichtlich der Verzögerung der Krankheitsprogression zeigte die Erhaltungstherapie mit Olaparib ebenfalls eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in Studie 19 unter Olaparib um 4,4 Monate im Vergleich zum Kontrollarm verlängert (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,49]; $p < 0,0001$). Für Patientinnen mit BRCAm war dieser Vorteil zugunsten der Erhaltungstherapie mit Olaparib mit einer Verlängerung um 6,9 Monate (Studie 19; HR [95%-KI]: 0,18 [0,10; 0,31]; $p < 0,0001$) bzw. 13,6 Monate (SOLO2; HR [95%-KI]: 0,30 [0,22; 0,41]; $p < 0,0001$) noch deutlicher ausgeprägt.

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TFST) wurde unter einer Behandlung mit Olaparib statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert. Die mediane TFST in Studie 19 betrug im Olaparib-Arm 13,3 Monate im Vergleich zu 6,7 Monaten im Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,39 [0,30; 0,52]; $p < 0,0001$). Für Patientinnen mit BRCAm wurde die TFST um 9,4 Monate (Studie 19; HR [95%-KI]: 0,33 [0,22; 0,49]; $p < 0,0001$) und um 20,8 Monate (SOLO2; HR [95%-KI]: 0,28 [0,21; 0,38]; $p < 0,0001$) verlängert. Dieser Vorteil hinsichtlich der verzögerten Einleitung von Folgetherapien zeigte sich auch für die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST), wodurch der nachhaltige klinisch relevante Vorteil der Olaparib-Erhaltungstherapie zum Ausdruck kommt.

Patientenberichtete Endpunkte

Die patientenberichtete Morbidität (FACT/NCCN Ovarian Symptom Index [FOSI], EuroQoL-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen Visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian [FACT-O], Trial Outcome Index [TOI]) war zwischen dem Olaparib-Arm und dem Placebo-Arm über den Studienverlauf ausgeglichen. Damit zeigt sich unter der Erhaltungstherapie mit Olaparib eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens ohne zusätzliche Beeinträchtigung der patientenberichteten Lebensqualität und Symptomatik.

Sicherheit

Es zeigten sich unter der Behandlung mit Olaparib eine höhere Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (UE) und häufigere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse). Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass hier eine aktive und wirksame Substanz gegen Placebo verglichen wurde. Des Weiteren war die Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm auf Grund der guten Wirksamkeit deutlich länger als im Placebo-Arm. Um dieser Verzerrung Rechnung zu tragen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Hinsichtlich SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die auftretenden UE waren in der Regel leicht bis mittelschwer in der Ausprägung und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. Das einzige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , welches statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkam, war Anämie. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Olaparib von geringer bis mittelschwerer Belastung für die Patientinnen, sodass es im Vergleich zur zVT nicht zur Verschlechterung der Lebensqualität bzw. zum Therapieabbruch führt und von erfahrenen Ärzten gut zu behandeln ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom ^{c,d}	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und Karzinome des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom) wird von der WHO als eine Tumorentität zusammengefasst. d: Schließt die Patientinnen mit BRCAm ein. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

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

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib wurden die beiden randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien Studie 19 und SOLO2 herangezogen (Evidenzstufe 1b). Die Ergebnissicherheit für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurde bei konsistenten Ergebnissen als Beleg eingestuft.

Ein rezidiertes Ovarialkarzinom ist nach dem gegenwärtigen medizinischen Kenntnisstand unheilbar und führt in der Regel zum Tod. Die Hauptziele einer Rezidivtherapie sind das Hinauszögern eines erneuten Rezidivs, die Erhaltung einer erzielten Tumorremission und damit eine Verlängerung der Krankheitskontrolle sowie des Gesamtüberlebens. Damit einher geht die Verzögerung weiterer Therapien sowie die Symptomkontrolle, die Vermeidung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen und der Erhalt der Lebensqualität der Patientinnen.

Olaparib ermöglicht in der Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv bisher nicht erreichte, signifikante, klinisch- und patientenrelevante Vorteile gegenüber dem Therapiestandard beobachtendes Abwarten. Patientinnen unter Olaparib erreichten im Vergleich zu Patientinnen unter der zVT eine Verlängerung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtüberlebens (OS), der Zeit bis zum ersten und zweiten bestätigten Progress (PFS, PFS2), der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie (TFST, TSST) und damit eine deutliche Verzögerung der Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie. Wenngleich die Olaparib-Therapie im Vergleich zum beobachtenden Abwarten mit einem häufigeren Auftreten von UE einhergeht, wurde kein negativer Effekt auf die patientenberichtete Lebensqualität und Morbidität beobachtet.

Die signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos und die bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens stellen eine eindeutige und in Anbetracht der kurzen Lebenserwartung klinisch äußerst relevante Verbesserung für Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom dar. Für die Nutzenkategorie **Mortalität** ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Die durch die Erhaltungstherapie mit Olaparib erreichte signifikante, erhebliche Verlängerung des PFS ist für rezidierte Ovarialkarzinom-Patientinnen ebenfalls bedeutend, da eine Krankheitsprogression in der Regel ein Wiederauftreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden spürbaren Symptomatik nach sich zieht. Die Krankheitsprogression kann unter anderem zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endorganschäden sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung führen. Auch die erhebliche Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, gemessen anhand von TFST und TSST, ist für die betroffenen Patientinnen relevant, da hierdurch erneute, belastende Chemotherapie verzögert werden können. Die Ergebnisse in der Kategorie **Morbidität** ergeben daher einen Beleg für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib.

Die Ergebnisse zu **patientenberichteten Endpunkten** zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Olaparib und dem beobachtenden Abwarten. Es ist bemerkenswert, dass die Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Olaparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung und folglich keine therapiebedingten Nebenwirkungen erfahren. Somit werden die oben beschriebenen Vorteile hinsichtlich der Mortalität und Morbidität als für die Patientinnen wertvolle Lebenszeit bestätigt.

Hinsichtlich der **Sicherheit** zeigte sich, dass die unter Olaparib auftretenden Nebenwirkungen zum Großteil leicht bis mittelschwer waren, nicht zum Therapieabbruch führten und von erfahrenen Gynäkologen/Onkologen gut behandelbar waren. Unter Betrachtung der vergleichbaren Lebensqualität ergibt sich für den Endpunkt Sicherheit **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

In der **Gesamtschau** der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse und unter Berücksichtigung der Schwere der unheilbaren Erkrankung ergibt sich gegenüber der zVT, im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV, aufgrund:

- einer für die betroffenen Frauen weit mehr als moderaten Verlängerung der Überlebenszeit und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Verlängerung der Krankheitskontrolle und das damit verbundene Hinauszögern des Rezidivs bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität

ein **beträchtlicher** Zusatznutzen von Olaparib für die Erhaltungstherapie des Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidivs.

Tabelle 1-9 fasst die Resultate zum Zusatznutzen von Olaparib gegenüber der zVT zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)						Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Studie 19	98/136 (72,1)	29,8	112/129 (86,8)	27,8	0,73 [0,55;0,95]; 0,0214	
Studie 19 BRCAm	49/74 (66,2)	34,9	50/62 (80,6)	30,2	0,62 [0,42;0,93]; 0,0214	
SOLO2	45/196 (23,0)	NE ^a	27/99 (27,3)	NE ^a	0,80 [0,50;1,31]; 0,4267	
Morbidität						
Bestätigter Progress (PFS)						Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Studie 19	60/136 (44,1)	8,4	94/129 (72,9)	4,8	0,35 [0,25;0,49]; <0,0001	
Studie 19 BRCAm	26/74 (35,1)	11,2	46/62 (74,2)	4,3	0,18 [0,10;0,31]; <0,0001	
SOLO2	107/196 (54,6)	19,1	80/99 (80,8)	5,5	0,30 [0,22;0,41]; <0,0001	
Zweiter bestätigter Progress (PFS2)						
SOLO2	70/196 (35,7)	NE	49/99 (49,5)	18,4	0,50 [0,34;0,72]; 0,0002	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)						
Studie 19	106/136 (77,9)	13,3	124/128 (96,9)	6,7	0,39 [0,30;0,52]; <0,0001	
Studie 19 BRCAm	55/74 (74,3)	15,6	59/62 (95,2)	6,2	0,33 [0,22;0,49]; <0,0001	
SOLO2	92/196 (46,9)	27,9	79/99 (79,8)	7,1	0,28 [0,21;0,38]; <0,0001	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)						
Studie 19	104/136 (76,5)	19,1	119/128 (93,0)	14,8	0,53 [0,40;0,69]; <0,0001	
Studie 19 BRCAm	53/74 (71,6)	21,4	56/62 (90,3)	15,3	0,43 [0,29;0,64]; <0,0001	
SOLO2	68/196 (34,7)	NE ^b	60/99 (60,0)	18,2	0,37 [0,26;0,53]; <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert		
Patientenberichtete Endpunkte							
<i>FOSI (Zeit bis Verschlechterung)^c</i>							
Studie 19	77/117 (65,8)	2,8	67/115 (58,3)	3,7	1,22 [0,88;1,71]; 0,1579	Kein Zusatznutzen	
Studie 19 BRCAm	45/66 (68,2)	2,8	35/56 (62,5)	3,7	1,15 [0,74;1,81]; 0,4621		
<i>EQ-5D VAS (Zeit bis Verschlechterung)^d</i>							
SOLO2	113/187 (60,4)	12,5	60/97 (61,9)	5,6	0,77 [0,56;1,06]; 0,0929		
<i>FACT-O (Zeit bis Verschlechterung)</i>							
Studie 19	48/114 (42,1)	10,2	42/111 (37,8)	7,4	0,90 [0,59;1,37]; 0,7338		
Studie 19 BRCAm	24/63 (38,1)	NE	18/53 (34,0)	8,3	0,96 [0,52;1,80]; 0,7282		
SOLO2	91/183 (49,7)	19,4	41/94 (43,6)	16,2	0,98 [0,68;1,44]; 0,8413		
<i>TOI (Zeit bis Verschlechterung)</i>							
Studie 19	54/115 (47,0)	7,5	42/111 (37,8)	7,4	1,12 [0,75;1,69]; 0,6805		
Studie 19 BRCAm	29/64 (45,3)	7,5	21/53 (39,6)	5,1	1,01 [0,58;1,81]; 0,8910		
SOLO2	107/186 (57,5)	12,9	47/95 (49,5)	14,5	1,09 [0,78;1,56]; 0,5512		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert		
Sicherheit							
UE							
Studie 19	132/136 (97,1)	0,1	119/128 (93,0)	0,3	1,74 [1,35;2,25]; 0,0001	Kein Zusatznutzen	
Studie 19 BRCAm	72/74 (97,3)	0,1	58/62 (93,5)	0,3	1,92[1,34;2,77]; 0,0012		
SOLO2	192/195 (98,5)	0,1	94/99 (94,9)	0,2	1,58 [1,23;2,04]; 0,0010		
SUE							
Studie 19	31/136 (22,8)	67,9	11/128 (8,6)	42,0	1,61 [0,79;3,46]; 0,2183		
Studie 19 BRCAm	19/74 (25,7)	67,9	6/62 (9,7)	42,0	1,56 [0,62;4,43]; 0,4132		
SOLO2	35/195 (17,9)	NE	8/99 (8,1)	NE	1,64 [0,79;3,84]; 0,2338		
Therapieabbruch aufgrund von UE							
Studie 19	8/136 (5,9)	NE	2/128 (1,6)	NE	1,96 [0,44;13,68]; 0,5279		
Studie 19 BRCAm	6/74 (8,1)	NE	0/62	NE	RR ^e : 10,92 [0,63;190,08]; 0,1010		
SOLO2	21/195 (10,8)	NE	2/99 (2,0)	NE	3,71 [1,07;23,40]; 0,0629		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen							
Studie 19	2/136 (1,5)	NE	0/128	NE	RR ^e : 4,71 [0,23;97,13]; 0,3158		
Studie 19 BRCAm	2/74 (2,7)	NE	0/62	NE	RR ^e : 4,20 [0,21;85,88]; 0,3513		
SOLO2	1/195 (0,5)	NE	0/99	NE	RR ^e : 1,53 [0,06;37,23]; 0,7938		
UE mit einem CTCAE-Grad ≥3							
Studie 19	59/136 (43,4)	22,9	28/128 (21,9)	NE	1,88 [1,20;3,01]; 0,0132		
Studie 19 BRCAm	31/74 (41,9)	56,8	11/62 (17,7)	NE	2,38 [1,22;4,98]; 0,0174		
SOLO2	72/195 (36,9)	NE	18/99 (18,2)	NE	1,92 [1,17;3,33]; 0,0123		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert	
<p>a: Medianes Überleben in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, die Daten sind als unreif zu betrachten.</p> <p>b: Mediane TSST im Behandlungsarm mit Olaparib noch nicht erreicht.</p> <p>c: Nicht erhoben in SOLO2</p> <p>d: Nicht erhoben in S19</p> <p>e: Keine Ereignisse im Placebo-Arm, HR nicht berechenbar daher wird das RR zur Ableitung des ZN herangezogen.</p> <p>BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian, FOSI: FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben/ bis zum zweiten Progress oder Tod, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, TOI: Trial Outcome Index, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

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

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

Die Zielpopulation für Olaparib umfasst erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Diese Population umfasst vollumfänglich erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

Das Ovarialkarzinom stellte mit 7.250 Neuerkrankungen die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau im Jahr 2014 dar. 5,3% der jährlich bei Frauen durch Krebs verursachten Todesfälle sind auf ein Ovarialkarzinom zurückzuführen. Das Ovarialkarzinom wird in 75% der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da die Symptome zu Beginn der Erkrankung sehr unspezifisch sind und bisher keine effektiven Früherkennungsmöglichkeiten existieren. Damit ist ein kurativer Behandlungsansatz in der Regel nicht mehr möglich. Etwa 70% der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom entwickeln innerhalb von nur 3 Jahren ein Rezidiv, welches in der Mehrheit der Fälle zum Tod führt. Mit einem 5-Jahres-Überleben von nur 41% zählt das Ovarialkarzinom zu den aggressivsten Tumoren.

Frauen mit Ovarialkarzinom weisen insbesondere in fortgeschrittenen Stadien eine hohe Krankheitslast auf. Patientinnen berichten über psychologische Beeinträchtigungen mit Angstzuständen und Depressionen. Einschränkungen der physischen, berufsbezogenen sozialen, familiären und sexuellen Funktionsfähigkeit sind ebenfalls häufig. Nicht nur die durch die Krankheit selbst bedingten Symptome, sondern auch die zahlreichen und teilweise sehr schweren oder stigmatisierenden Nebenwirkungen der Chemotherapie stellen eine zusätzliche Belastung für die Patientinnen dar. Im Verlauf der Erkrankung treten Rezidive in immer kürzeren Zeitabständen auf, da der Tumor Resistenzen gegen die bewährte Therapie entwickelt. Somit wird die negative Spirale aus körperlicher Belastung und Angst für die Patientinnen immer enger.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Ein rezidiviertes Ovarialkarzinom ist nach dem derzeitigen medizinischen Kenntnisstand unheilbar. Die Chemotherapie ist häufig mit erheblichen, therapiebedingten Nebenwirkungen wie z. B. Hand-und-Fuß-Syndrom, Haarausfall, Erbrechen oder Übelkeit verbunden. Die Nebenwirkungen sind in vielen Fällen für die Patientinnen so belastend, dass die zur Erreichung des Therapieziels notwendige Dosierung nicht oder nur verkürzt verabreicht werden kann.

Unter Betrachtung der aktuellen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten besteht für die Betroffenen ein hoher medizinischer Bedarf an Therapien,

- die eine Verlängerung der Krankheitskontrolle und damit ein Hinauszögern des Rezidivs ermöglichen, idealerweise auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- die eine Verlängerung des symptomfreien Zeitraums ohne Chemotherapien ermöglichen, was für den Erhalt der Lebensqualität von besonderer Bedeutung ist,
- die ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität einer Chemotherapie sowie ohne negativen Einfluss auf nachfolgende Therapielinien haben.

Mit Olaparib steht eine gezielte, wirksame und gut verträgliche Erhaltungstherapie zur Verfügung, die eine Verlängerung des Überlebens ermöglicht. Zudem kann die Dauer der erzielten Remission signifikant verlängert werden, um somit den Progress und das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen sowie die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung hinauszuzögern. Die neue orale Darreichungsform von Olaparib ist durch die geringere Anzahl an täglich einzunehmenden Filmtabletten darüber hinaus wesentlich patientenfreundlicher.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom	849–1.740 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Der Anteil an Patientinnen mit BRCAm beträgt etwa 314–892 Patientinnen. Diese Zahlen wurden gerundet, die Berechnung erfolgte jedoch mit nicht gerundeten Zahlen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom	Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). ^b	Beträchtlich	849–1.740 ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Patientinnengruppe beinhaltet vollumfänglich: erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).</p> <p>c: Der Anteil an Patientinnen mit BRCAm beträgt etwa 314–892 Patientinnen. Diese Zahlen wurden gerundet, die Berechnung erfolgte jedoch mit nicht gerundeten Zahlen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom	82.782,18 €	70.282.070,82 € - 144.040.993,20 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
70.282.070,82 € - 144.040.993,20 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom	Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). ^b	82.782,18 €	70.282.070,82 € - 144.040.993,20 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Patientinnengruppe beinhaltet vollumfänglich: erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
70.282.070,82 € - 144.040.993,20 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). ^b	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Patientinnengruppe beinhaltet vollumfänglich: erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza spätestens acht Wochen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Therapie beginnen und bis zur Progression der Grunderkrankung fortführen. Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist eine Therapieunterbrechung oder eine Dosisreduktion möglich.

Bei älteren Patientinnen ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Hartkapseln und Filmtabletten dürfen nicht Milligramm per Milligramm aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform ausgetauscht werden. Die spezifischen Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation für die jeweilige Darreichungsform müssen daher genau eingehalten werden. Um das Risiko potentieller Medikationsfehler zu minimieren, wird in Deutschland zum Zeitpunkt der Markteinführung der Filmtabletten ein Rote-Hand-Brief an die Fachkreise versendet.

Die Anwendung bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100 mg Filmtabletten) zweimal täglich.

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

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

Bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden. Für die Anwendungen bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza nicht empfohlen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bei Stillen während der Behandlung und einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientinnen sollten die Behandlung erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen. Weitere Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zum Umgang mit hämatologischer Toxizität sind Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen.

Wenn Myelodysplastisches Syndrom und/oder Akute Myeloische Leukämie während der Therapie festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und die Patientin entsprechend zu behandeln.

Bei Auftreten von neuen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder einer radiologischen Anomalie, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und sofort eine Untersuchung erfolgen. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und die Patientin entsprechend behandelt werden.

Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden, da es den Fötus schädigen kann.

Eine Lynparza-Anwendung zusammen mit starken oder moderaten CYP3A-Induktoren (Cytochrom P450 3A) oder -Inhibitoren sollte vermieden werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung nötig ist, wird eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen und die Behandlung gemäß Dosisreduktionsstrategie empfohlen.