Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)

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

Stand: 04.06.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 70
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 93

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO 2014 16
Tabelle 3-2: Zusammenfassung der Graduierung der epithelialen Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014 18
Tabelle 3-3: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation 36
Tabelle 3-4: Ermittlung der aktuellen 5-Jahres-Prävalenz in der Zielpopulation 40
Tabelle 3-5: Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation[a] 41
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation[a] 42
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 44
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 54
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 56
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 57
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 59
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 61
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 63
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) 64
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 65
Tabelle 3-16: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen 79
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung 86

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2013-2014, je 100.000 14
Abbildung 2: Histologische Klassifizierung des Ovarialkarzinoms 17
Abbildung 3: Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinom 20
Abbildung 4: Therapieschema eines Ovarialkarzinoms 25
Abbildung 5: Natürlicher Verlauf eines Ovarialkarzinoms 27
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Relaps 1-5 39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ATM	Ataxia-telangiectasia-mutiertes Gen (Ataxia-telangiectasia mutated Gene)
AUC	Area under the curve
BARD1	BRCA1-assoziierte-RING-Domäne-Gen 1 (BRCA1 Associated RING Domain 1 Gene)
bd	Zweimal täglich (bis die)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein-Gen (Breast Cancer Resistance Protein Gene)
BRIP1	BRCA-Interaktions-Gen 1 (BRCA1 Interacting Protein 1 Gene)
BRCAm	Pathogene BRCA-Mutation (BRCA-mutated)
BRCAwt	BRCA-Wildtyp-Allel
CA-125	Cancer-Antigen 125
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHEK2	Checkpoint Kinase 2-Gen
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP1A2
DDD	Defined Daily Dose
DHPC	Dear Healthcare Professional Communication
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance
EC	Europäische Kommission (European Commission)

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESGO	European Society of Gynecological Oncology
EU	Europäische Union
EURD	EU Reference Dates
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation (germline BRCA)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
MATE1, MATE2K	(Multidrug And Toxin Extrusion Gene 1, Multidrug And Toxin Extrusion Gene 2 - kidney)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MRE11A	MRE11A-Gen
NBN	Nibrin-Gen
OAT3	Organischer-Anionen-Transporter-Gen 3 (Organic Anion Transporter 3 Gene)
OATP1B1	Organo-Anion-Transporter 1B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1)
OCT1/OCT2	Organic Cation Transporter 1/2
OP	Operation

Abkürzung	Bedeutung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PALB2	Partner And Localizer Of BRCA2 Gene
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PFI	Erkrankungsfreies Intervall
P-gp	P-Glykoprotein
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PTs	Bevorzugte Begriffe (preferred terms)
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
TNM	Tumour Node Metastasis
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union for International Cancer Control)
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 0)

– 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.

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.

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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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 08. Mai 2018 erfolgte die Zulassung für Olaparib mit folgendem Anwendungsgebiet: 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) [1]. Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet auch vollumfänglich das Anwendungsgebiet: Olaparib wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (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) [2].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ergibt sich aus dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [3]:

Beobachtendes Abwarten

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Das Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-136) mit dem G-BA fand am 15. September 2017 statt. Im Rahmen dieser Beratung wurde **„Beobachtendes Abwarten"** als zVT für das Anwendungsgebiet von Olaparib bestimmt [3]. Der G-BA definiert beobachtendes Abwarten bzw. Beobachtung als ein Vorgehen, bei dem keine konkreten medizinischen Maßnahmen (wie z. B. Kontrolle von Biomarkern) regelhaft durchzuführen sind. Eine Behandlung oder andere Intervention erfolgt ausschließlich patientenindividuell, symptomorientiert und nach Ermessen des behandelnden Arztes [4].

Das vorliegende Dossier enthält 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 Placebo-Arm der zuvor beschriebenen Definition des beobachtenden Abwartens, die der G-BA als zVT festgelegt hat.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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 Protokolle zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA sowie die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels 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. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2018.
[2] AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 50 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2018.
[3] G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-136, Olaparib zur Behandlung des Ovarialkarzinoms. 2017.
[4] G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-033, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen / rezidivierten Ovarialkarzinoms. 2012.

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.

Ovarialkarzinom Diagnose und Prävalenz

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Version 2.1 – November 2017) hat die neue Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane aus dem Jahre 2014 übernommen und fasst Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und Karzinome des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom) zusammen [1]. Die 2017 in Kraft getretene Aktualisierung der Tumour Node Metastasis (TNM)-Klassifikation nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) berücksichtigt diese Einteilung [2]. Eileiter- und peritoneale Neoplasien werden aufgrund ihres gleichen Ursprungs, vergleichbarer Molekularpathologie und klinischer Charakteristiken mit dem Ovarialkarzinom als eine Tumorentität verstanden [1, 3, 4]. Um die Leserlichkeit in diesem Dossier zu erleichtern, werden unter dem Begriff Ovarialkarzinom in der Regel alle drei Entitäten subsumiert.

Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom) ist eine seltene, bösartige Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane. In Deutschland stellte Eierstockkrebs mit 7.250 Neuerkrankungsfällen (3,2% aller bösartigen Krebsneuerkrankungen) im Jahr 2014 die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar [5]. Mit einem 5-Jahres-Überleben von etwa 41% und einem Anteil von 5,3% an den jährlich durch Krebs verursachten Sterbefälle bei Frauen, zählt das Ovarialkarzinom zu den aggressivsten Tumoren. Die Erkrankung tritt vornehmlich im fortgeschrittenen Alter auf, das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 70 Jahren (vgl. Abbildung 1) [5]. Das hohe Durchschnittsalter der Patientinnen bedingt eine hohe Rate an Komorbiditäten, die sowohl die Therapie als auch in besonderem Maße die Prognose beeinflussen. In etwas weniger als 20% der Fälle wird die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert [6].

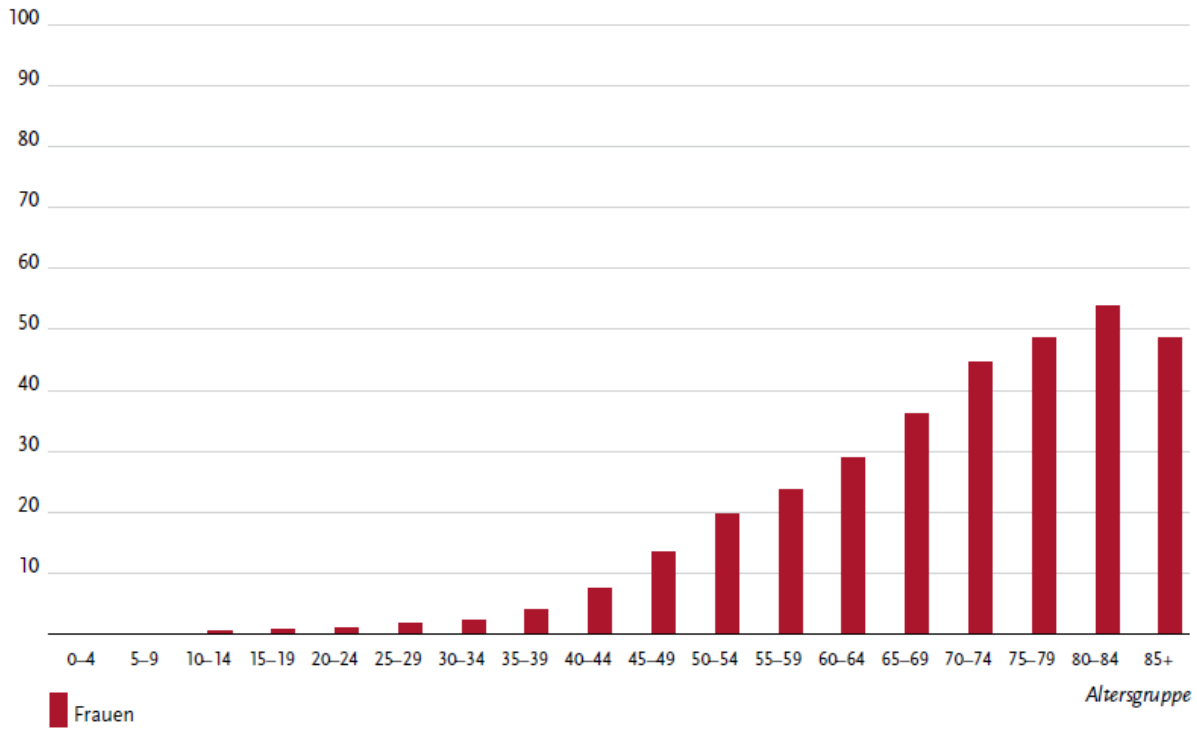

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2013-2014, je 100.000
Quelle: [5].

Eierstockkrebs verursacht bei Betroffenen zunächst keine oder nur sehr unspezifische Symptome bzw. Beschwerden, die oft nicht in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung gesehen werden [4, 7, 8]. Ausgehend von den Ovarien, den Eileitern oder dem Peritoneum breitet sich der Tumor innerhalb des kleinen Beckens und des oberen Abdomens aus [1]. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde [FIGO]-Stadium ≥III) sind Infiltrationen des Bauchfells, des Darms sowie anderer Organe wie Milz, Leber, Pankreas oder Gallenblase zu finden. Aszites und/oder eine Zunahme des abdominalen Umfanges werden ebenfalls häufig beobachtet [7, 9]. Die betroffenen Frauen leiden in der Folge an Schmerzen im Becken- und abdominalen Bereich, Fatigue, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen, Zunahme des Bauchumfangs ohne Gewichtszunahme, Gewichtszunahme oder -verlust, Verstopfung oder Diarrhö, Blutungen außerhalb der Monatsregel oder nach den Wechseljahren sowie Problemen bei der Nahrungsaufnahme [7, 9, 10]. Zusätzlich können Blasenauslassobstruktionen und Darmblockaden auftreten. Bei Ausbreitung der Erkrankung über das Zwerchfell mit pleuralen Ergüssen treten auch Dyspnoe und andere respiratorische Beschwerden auf [8]. Im Rahmen einer zumeist daraufhin veranlassten Operation wird die Diagnose dann bestätigt [7, 9, 10].

Nicht nur wegen unspezifischer Symptome im Frühstadium sondern auch aufgrund der Tatsache, dass es bisher keine effektiven Früherkennungsmöglichkeiten für Ovarialkarzinom vorhanden sind, wird die Erkrankung bei ca. 75% aller Patientinnen erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, sodass ein kurativer Therapieansatz oft nicht mehr möglich ist [1, 4, 7]. Innerhalb von drei Jahren nach Operation und der ersten Chemotherapie

entwickeln etwa 70% der Patientinnen mit epithelialem Ovarialkarzinom ein Rezidiv [8]. Mit der Diagnose eines Rezidivs handelt es sich per Definition um eine lebensbedrohliche, nicht mehr heilbare Erkrankung, die in der Regel zum Tode führt [11].

Ursachen und Risikofaktoren

Die Entstehung eines Ovarialkarzinoms wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Zum Beispiel steigern Asbest- und Talkumpuderexposition, eine Endometriose-Vorerkrankung, ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI), sowie Ovarialzysten das Risiko für ein Ovarialkarzinom [12-20]. Faktoren, die die Ovulation verlängern, führen ebenso zur Risikoerhöhung, wohingegen Schwangerschaft, Sterilisation, die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie eine Hysterektomie das Risiko für Eierstockkrebs verringern [1, 4, 7, 21-25]. Auch erbliche Faktoren spielen bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine entscheidende Rolle. So deutet das häufige Auftreten von Mamma- oder Ovarialkarzinomen im Verwandtenkreis auf eine familiäre bzw. erbliche Prädisposition für ein Ovarialkarzinom hin [1, 7, 26, 27].

Mittels molekulargenetischer Untersuchungen wurden in den letzten Jahren zahlreiche Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs identifiziert. Unter diesen wurden BRCA1, BRCA2, RAD51C und RAD51D als Hochrisikogene klassifiziert, bei denen eine Mutation mit einem hohen Erkrankungsrisiko korreliert. 26,4% aller Patientinnen mit Primärdiagnose oder Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms weisen mindestens eine Mutation in den genannten Hochrisikogenen bzw. weiteren etablierten Risikogenen auf [28].

Eine Mutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens geht mit einer 5- bis zu 20-fachen Erhöhung des Risikos, an Eierstockkrebs zu erkranken, einher [29]. Beruhend auf populationsbasierten Daten haben Trägerinnen einer BRCA1-Mutation bis zum 69. Lebensjahr ein kumulatives Risiko von 39–46%, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [1, 29, 30]. Für Trägerinnen einer BRCA2-Mutation liegt das Risiko bei 11–22% und damit im Vergleich zu BRCA1 niedriger [29-33].

Tumorstadien, Histologie und Grading (high-grade epithelial)

Das Ovarialkarzinom wird anhand von Tumorstadien, der Histologie sowie Tumorgrade klassifiziert. Die Tumorstadien beschreiben die Ausbreitung des malignen Gewebes innerhalb des Körpers. Tumorstadien werden unter anderem nach der TNM-Klassifikation [34] und der inhaltlich sehr ähnlichen FIGO-Stadieneinteilung definiert [35]. Bei der FIGO-Stadieneinteilung unterscheidet man vier Stadien. Im Stadium I ist der Tumor auf ein Ovar bzw. auf beide Ovarien beschränkt. Im Stadium II hat sich der Tumor ins Becken ausgebreitet und im Stadium III ins obere Abdomen oder die retroperitonealen Lymphknoten. Weiter entfernte Organe, inklusive des Pleuraraumes oder des Leber-/Milzgewebes sind im Stadium IV befallen [35, 36].

Im vorliegenden Dossier wird die FIGO-Stadieneinteilung [35, 36] verwendet (siehe Tabelle 3-1). Von den in Studie 19 und SOLO2 eingeschlossenen Patientinnen waren etwa 90% in Stadium III oder IV [37, 38].

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO 2014

Stadium I: Tumor auf Ovar/Ovarien beschränkt		
IA	Beschränkt auf ein Ovar, keine Lavage mit malignen Zellen Kein Tumor auf Oberfläche, Kapsel intakt	
IB	Wie IA, aber beide Ovarien betroffen	
IC	Tumor auf ein oder beide Ovarien beschränkt	
IC1	Kapsel bei OP gerissen	
IC2	Kapselriss vor OP oder Tumor auf Ovarienoberfläche	
IC3	Aszites/Lavage mit malignen Zellen	
Stadium II: Ovarialkarzinom mit Ausbreitung ins Becken		
IIA	Uterus und/oder Tuben befallen	
IIB	Weitere intraperitoneale Beckenorgane befallen	
Stadium III: Tumor mit Ausbreitung ins obere Abdomen oder retroperitoneale Lymphknoten (LK)		
IIIA	Positive retroperitoneale LK und/oder mikroskopische extrapelvine Metastasen	
IIIA1	Ausschließlich positive retroperitoneale LK	
	IIIA1(i)	Metastasen ≤10 mm
	IIIA2(ii)	Metastasen >10 mm
IIIA2	Mikroskopische, extrapelvine, peritoneale Beteiligung und positive retroperitoneale LK	
IIIB	Makroskopische, extrapelvine, peritoneale Metastasen ≤2 cm und/oder positive retroperitoneale LK, inkl. Ausbreitung auf Leber-/Milzkapsel	
IIIC	Extrapelvine, peritoneale Metastasen ≥2 cm und/oder Lymphknotenbefall, inkl. Ausbreitung auf Leber-/Milzkapsel	
Stadium IV: Befall entfernter Organe, inkl. Pleuraraum oder Leber-/Milzgewebe		
IVA	Pleuraeffusion mit positiver Zytologie	
IVB	Leber- und/oder Milzparenchym-Metastasen, extraabdominale Metastasen (auch inguinale oder extraabdominale LK)	

Modifiziert nach [36].
LK: Lymphknoten, OP: Operation

Beim Ovarialkarzinom werden drei histologische Typen anhand der anatomischen Lokalisation unterschieden: Tumore der Epitheloberflächen, Keimzelltumoren und Karzinome von Stromazellen (Abbildung 2) [7].

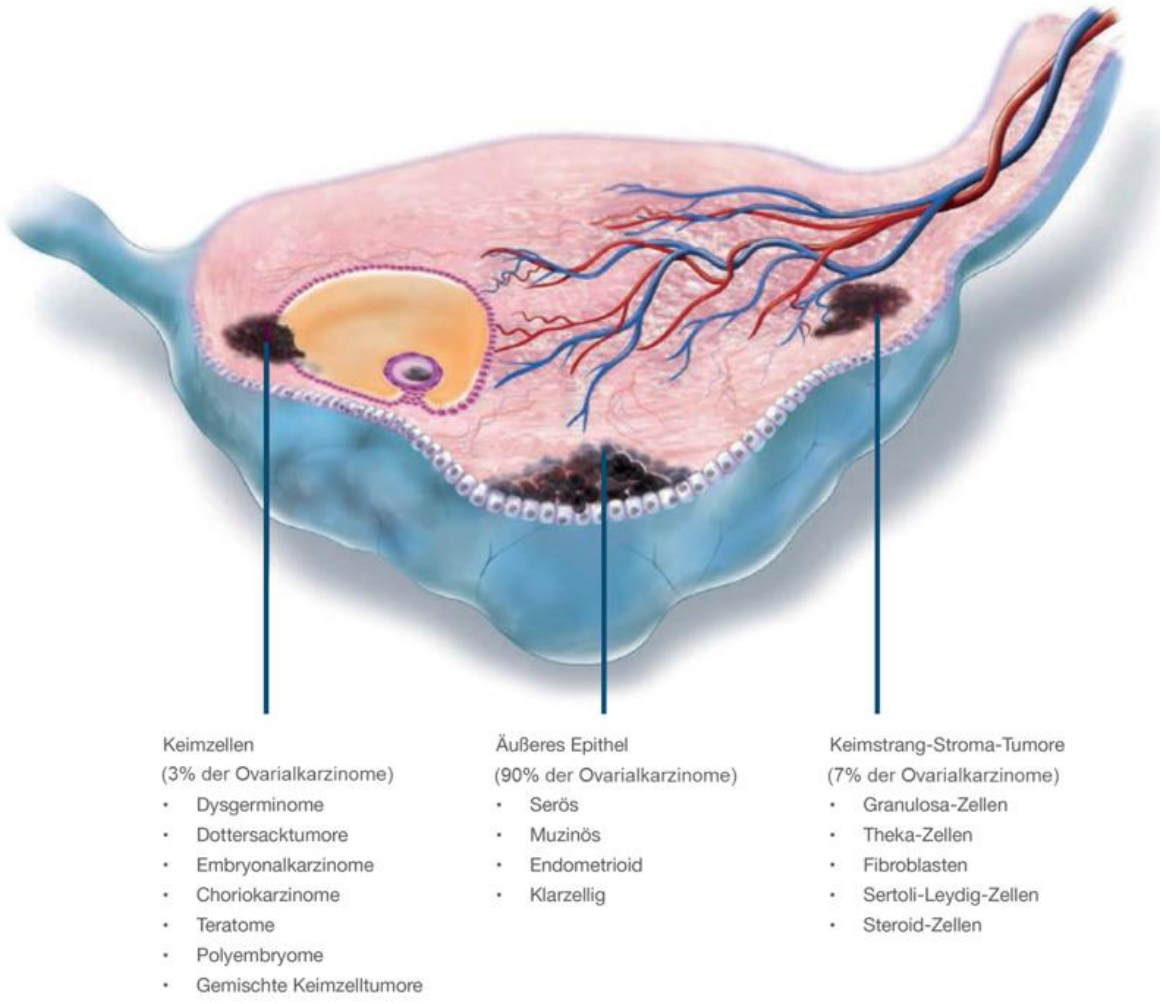

Abbildung 2: Histologische Klassifizierung des Ovarialkarzinoms
Histologische Darstellung verschiedener Unterformen des Ovarialkarzinoms.

Insgesamt sind etwa 90% aller Ovarialtumore epithelialen Ursprungs. In Abhängigkeit davon, von welchen Epithelialzellen der Tumor ausgeht, wird zwischen serösen, muzinösen, klarzelligen und endometrioiden epithelialen Ovarialtumoren unterschieden [7, 8, 39].

Epitheliale Ovarialtumore zeigen unterschiedliche Tendenzen fürs invasive Wachstum und werden wie auch andere Tumore in benigne (gutartige), Borderline- und maligne Tumore unterteilt. Während benigne Tumore gut differenzierte Zellen aufweisen und nicht invasiv wachsen, sind Borderline-Tumore nicht-invasiv wachsende Tumore mit atypischer Zellproliferation. Diese zeigen mehr Tendenzen für eine weitere Entartung als benigne Tumore und weniger als invasive Karzinome. Unter den epithelialen Ovarialkarzinomen stellen die serösen Karzinome mit etwa 73-75% die häufigste Unterform dar [6, 7].

Bei serösen, endometrioiden und klarzelligen epithelialen Ovarialkarzinomen erfolgt eine weitere histologische Einteilung entsprechend des Gradings (siehe Tabelle 3-2). Mit dem Grading erfolgt die Einteilung von Tumoren anhand zellulärer Charakteristika (z. B. Differenzierungsgrad, mitotische Aktivität). Das Grading erlaubt Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors und ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor [1].

Tabelle 3-2: Zusammenfassung der Graduierung der epithelialen Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014

Histologie	**Graduierung**			**Erklärung/Bemerkung**
Serös	Low-grade (G 1)	-	High-grade (G 3)	
Muzinös	-	-	-	Keine einheitliche Graduierung
Seromuzinös	-	-	-	
Endometrioid	G 1	G 2	G 3	Analog dem Endometrium
Klarzellig	-	-	G 3	Werden immer als G 3 klassifiziert
Quelle: [1].				

Seröse Tumoren werden in high-grade (G3) und low-grade (G1) Karzinome eingeteilt [40]. Low-grade seröse Karzinome weisen ausdifferenzierte Zellen mit einer geringen proliferativen Aktivität auf, wohingegen high-grade seröse Karzinome aus undifferenzierten, hochgradig pathologisch veränderten Zellen mit ausgeprägter proliferativer Aktivität bestehen. High-grade seröse Karzinome sind mit ca. 90% der häufigste histologische Typ bei serösen Tumoren und haben eine ungünstigere Prognose als low-grade seröse Karzinome [8, 40].

Die Unterteilung der endometrioiden Tumoren erfolgt in G1 und G3, sowie in den intermediären Grad G2 und berücksichtigt das Wachstumsmuster und die Kernanaplasie [1]. Die Mehrheit der endometrioiden Tumore sind im Stadium I und G1. Sie sind für 9,8% der epithelialen Ovarialkarzinome verantwortlich [6].

Die klarzelligen Tumoren werden immer als G3 klassifiziert, da es noch kein gut validiertes Graduierungssystem gibt [1]. Die Prognose im fortgeschrittenen Stadium ist schlechter als die der serösen Tumoren, da klarzellige Tumoren zur Resistenzbildung gegen die Standardchemotherapeutika (häufig nicht Platin-sensitiv) tendieren [8]. Damit können die klarzelligen Tumore im Rezidiv oft nicht mehr mit Platin-haltigen Chemotherapien behandelt werden.

Prognose

Als prognostische Faktoren für einen günstigen Krankheitsverlauf bei einem primären Ovarialkarzinom gelten jüngeres Alter bei Diagnose, guter Allgemeinzustand, Normalgewicht, ein geringes Tumorvolumen vor Resektion und ein frühes Tumorstadium, ein

gut differenzierter Tumor, ein anderer Zelltyp als klarzellig und das Nichtvorliegen eines Aszites [41-46].

Die Prognose wird somit wesentlich vom Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose beeinflusst [47]. Wird Eierstockkrebs bei Patientinnen frühzeitig im FIGO-Stadium IA-IC erkannt, besteht für sie eine relativ gute Prognose für das 5-Jahres-Überleben zwischen 80% und 90%. Bei einer Erstdiagnose von Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium ist die Prognose jedoch deutlich schlechter und mit einer hohen Sterblichkeit verbunden. Für das Stadium IV liegt das 5-Jahres-Überleben unter 20%. Für zehn Jahre betragen die Überlebensraten ca. 20% für das Stadium III bzw. unter 5% für das Stadium IV [7].

Neben dem Krankheitsstadium ist das Ausmaß der Tumorentfernung bei der Primäroperation für die Prognose entscheidend. Eine makroskopische Gesamtresektion (kein sichtbarer postoperativer Tumorrest) verlängert das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen im Stadium IIB-IIIB um rund 60 Monate, im Stadium IIIC um rund 47 Monate und im Stadium IV um rund 30 Monate im Vergleich zu Patientinnen mit makroskopisch sichtbarem Residuum [1, 48].

Abbildung 3 A zeigt das absolute Gesamtüberleben von Ovarialkarzinompatientinnen aller Stadien seit Erstdiagnose und damit den Anteil der nach einer bestimmten Zeit noch lebenden Patientinnen. Die krebsbedingte Sterblichkeit wird durch das relative Gesamtüberleben in Abbildung 3 B dargestellt, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Ovarialkarzinompatientinnen aller Stadien seit Erstdiagnose und dem erwarteten Überleben der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts gebildet wird. Abbildung 3 C zeigt den Einfluss von Krankheitsstadium und Ausmaß der operativen Tumorresektion auf das Gesamtüberleben.

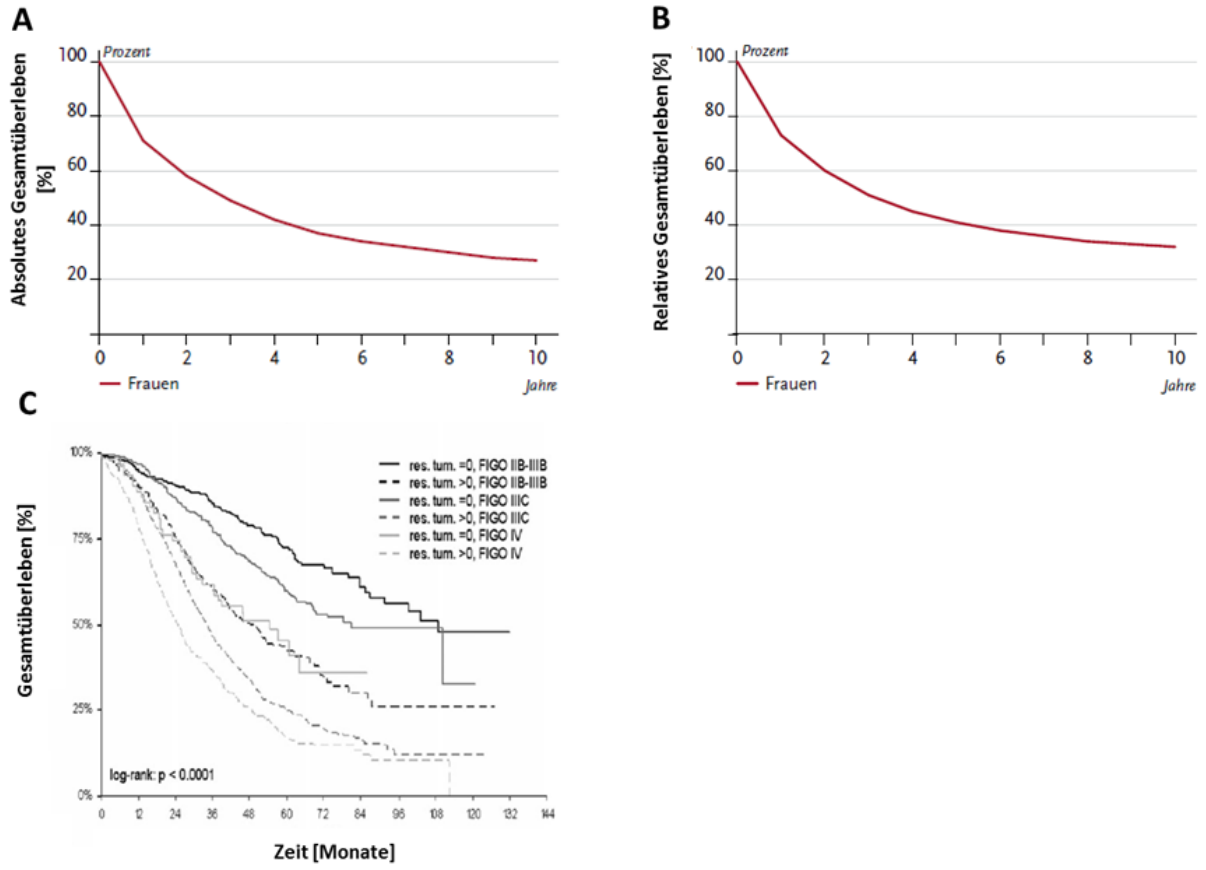

Abbildung 3: Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinom

Absolutes (A) und relatives (B) Gesamtüberleben für Ovarialkarzinompatientinnen in Deutschland über einen 10-Jahres-Zeitraum nach Erstdiagnose [5], sowie (C) Gesamtüberleben in Abhängigkeit von FIGO-Stadium und Ausmaß der Tumorresektion [48].

FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde

Nach der Primäroperation sollte bei allen Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium eine Platin-haltige Chemotherapie durchgeführt werden.

Platinsensitivität (Platin-sensitives Ovarialkarzinom und das Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie im Rezidiv)

Spricht das Ovarialkarzinom primär auf eine Platin-haltige Chemotherapie an und kommt es zu einem Rezidiv frühestens sechs Monate nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie wird das Ovarialkarzinomrezidiv als Platin-sensitiv eingestuft. Auch spätere Rezidive werden als Platin-sensitiv eingestuft, wenn das Rezidiv auf eine erneute Platin-haltige Chemotherapie angesprochen hat und die Patientin länger als sechs Monate rezidivfrei war.

Laut aktueller Leitlinien sollen Patientinnen mit Platin-sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine erneute Platin-haltige Kombinationstherapie erhalten (Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab, Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab, Carboplatin/ pegyliertes liposomales Doxorubicin, Carboplatin/Paclitaxel oder Carboplatin/Gemcitabin) [1].

Kommt es unter dieser aktuell durchgeführten Platin-haltigen Chemotherapie (ohne Bevacizumab) zu einem vollständigen oder partiellen Ansprechen des Tumors, besteht für die Patientinnen mit einem high-grade epithelialen Ovarialkarzinom eine Indikation für eine Erhaltungstherapie mit einem Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor (vgl. Indikation von Olaparib) [49].

Eine pathogene BRCA1/2-Mutation wird nicht mehr zwingend als Selektionskriterium für eine Olaparib-Erhaltungstherapie verlangt, da weitere Mutationen eine Rolle für ein Ansprechen auf die Therapie mit einem PARP-Inhibitor spielen können.

Nach aktuellem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass der Verlust der Fähigkeit zur homologen Rekombination (homologe Rekombinationsdefizienz, HRD), bei dem die essentiellen Desoxyribonukleinsäure-(DNA)-Reparaturmechanismen in den Tumorzellen gestört sind, die Schlüsseldeterminante für die Platinsensitivität bei high-grade epithelialen Ovarialkarzinomen ist.

Die homologe Rekombination (HR) ist bei Tumoren mit pathogenen BRCA-Mutationen (BRCAm) gestört. Der homologe Rekombinationsreparaturweg kann jedoch auch durch andere Mechanismen beeinträchtigt werden wie zum Beispiel durch Mutationen bei Ataxia-telangiectasia-mutiertes Gen (ATM), BRCA1-assoziierte-RING-Domäne-Gen (BARD1), BRCA-Interaktions-Gen 1 (BRIP1), Checkpoint Kinase 2-Gen (CHEK2), MRE11A-Gen (MRE11A), Nibrin-Gen (NBN), Partner And Localizer Of BRCA2 Gene (PALB2), RAD50, RAD51B, RAD51C und RAD51D [50] oder auch durch epigenetische Inaktivierung von BRCA1.

Die Empfindlichkeit gegenüber PARP-Inhibitoren und ein DNA-Reparaturdefekt hängen daher nicht von einem einzigen, sondern vielmehr von unterschiedlichen Faktoren ab, sodass Tumore, welche keine pathogene BRCA-Mutation aufweisen, nicht automatisch als unempfindlich auf PARP-Inhibitoren angesehen werden können.

Klinische Daten belegen, dass PARP-Inhibitoren auch bei Patientinnen ohne pathogene BRCA-Mutation (BRCAwt) bei einem Platin-sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv, welches erneut auf Platin angesprochen hat, als Erhaltungstherapie hochwirksam sind. Dieses wurde sowohl in Studie 19 zu Olaparib [51] als auch in der NOVA-Studie zu Niraparib [52] und der ARIEL3-Studie zu Rucaparib gezeigt [53].

Die Abwesenheit einer pathogenen BRCA-Mutation ist somit kein idealer Marker, um Patientinnen zu selektieren, die von einer Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren nicht profitieren könnten. Dem aktuellen Stand der Forschung entsprechend stellt vielmehr die Platinsensitivität des Rezidivs sowie das aktuelle Ansprechen der Erkrankung (vollständig oder partiell) auf eine Platin-haltige Chemotherapie einen geeigneten Biomarker dar, um Patientinnen zu identifizieren, die von einer sich anschließenden Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor wie z. B. Olaparib profitieren könnten.

Zielpopulation von Olaparib

Die Zielpopulation für Olaparib umfasst alle erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Diese Population umfasst 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).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Krankheitsverlauf und Therapie

Für Frauen mit Eierstockkrebs besteht insbesondere in fortgeschrittenen Stadien eine signifikante Krankheitslast. Aufgrund dieser Belastung leiden Patientinnen unter psychologischen Beeinträchtigungen mit Angstzuständen und Depressionen. Einschränkungen der physischen, beruflichen, sozialen, familiären und sexuellen Funktionsfähigkeit werden ebenfalls häufig erlebt [54]. Ebenso wie die aufgeführten, durch die Krankheit selbst bedingten Symptome, werden zusätzlich auch ein breites Spektrum an Nebenwirkungen der Therapie sowie langfristigen Folgeerscheinungen beschrieben, die durch die gewählte Behandlungsmethode bedingt sind. Insbesondere das Ausmaß der Tumoroperation wirkt sich nicht nur auf das körperliche, sondern auch auf das psychische Wohlbefinden von Patientinnen aus, was eine intensive psychoonkologische Betreuung erforderlich machen kann [55]. Zudem leiden bereits Patientinnen ohne Rezidiv erheblich unter langfristigen Nebenwirkungen nach einer Chemotherapie wie z. B. Neurotoxizität und Schlafproblemen. Eine sorgfältige Abwägung zwischen Symptomlinderung einerseits und der Toxizität und Verträglichkeit einer gewählten Therapie andererseits ist daher besonders wichtig, um die Lebensqualität der Betroffenen zu erhalten [56]. So sollten bereits bei der Auswahl der Initialtherapie die damit in Zusammenhang stehenden direkten Nebenwirkungen und Langzeitnebenwirkungen in Betracht gezogen werden [57].

Ein rezidiviertes Ovarialkarzinom ist nach dem gegenwärtigen medizinischen Kenntnisstand unheilbar [11]. Vor diesem Hintergrund besteht für die Betroffenen ein hoher medizinischer Bedarf an effektiven und gut verträglichen Behandlungsmöglichkeiten, die zusätzlich zur Chemotherapie ein verstärktes Ansprechen erreichen und im Nachgang einen Rückfall und in der Folge die Notwendigkeit weiterer belastender Chemotherapien hinauszögern oder gar verhindern können. Die Hauptziele der Rezidivtherapien sind neben der Erhaltung einer erzielten Tumorremission und der Verlängerung der Krankheitskontrolle auch der Erhalt der Lebensqualität für die Patientin. Dies umfasst auch die Vermeidung oder die Hinauszögerung weiterer nachfolgender zytotoxischer Therapien. Die damit einhergehende Verlängerung des symptomfreien Zeitraums, in der die Patientinnen keine belastenden Chemotherapien einnehmen müssen, ist für die Lebensqualität von besonderer Bedeutung, da belastende therapeutische Nebenwirkungen einer Chemotherapie vermieden werden können [58].

Jedes Fortschreiten der Erkrankung und dadurch benötigte Folgetherapien, bei denen es sich in der Regel um Chemotherapien handelt, stellen für die Patientinnen eine psychische und

physische Belastung dar [59]. Die Patientin erfährt unmittelbar, dass die Erkrankung fortschreitet und sich die Therapieoptionen reduzieren.

Derzeit stehen den Patientinnen als nicht-chemotherapeutisch basierte Behandlungsoptionen Olaparib und Niraparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf die Chemotherapie sowie Bevacizumab zur Verfügung (siehe Abschnitt 3.1.2). Im Gegensatz zu Olaparib und Niraparib kann Bevacizumab nicht allein in der Erhaltungstherapie initiiert werden [1, 8, 60, 61], sondern kann beim ersten Rezidiv initial in Kombination mit einer Chemotherapie gegeben und nachfolgend als Monotherapie fortgeführt werden [60].

Therapie des Ovarialkarzinoms

Die Primärtherapie des frühen bzw. primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms besteht aus zwei Schritten. Der initialen zytoreduktiven Operation folgt eine systemische Therapie (Abbildung 4 A). Bei Auftreten eines Rezidivs nach der Primärbehandlung richtet sich die Therapieentscheidung nach der Einteilung Platin-sensitive und Platin-resistente Rezidive (Abbildung 4 B) [1].

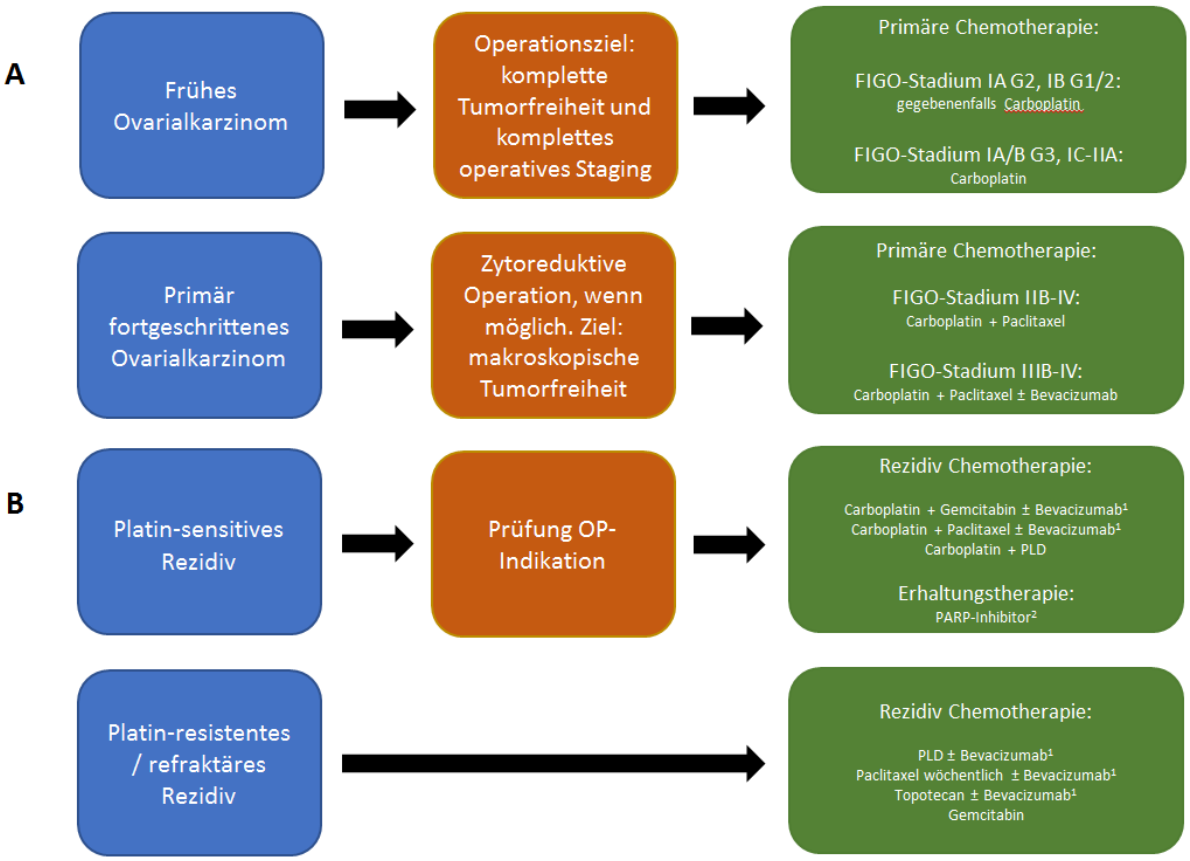

Abbildung 4: Therapieschema eines Ovarialkarzinoms
Behandlung bei Erstdiagnose (A) und bei einem Rezidiv (B).
Quelle: modifiziert nach [1].
1: Bevacizumab darf in der Rezidivtherapie nur von Patientinnen angewendet werden, die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben.
2: Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms und Nachweis einer pathogenen BRCA1/2-Mutation sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor nach Ansprechen auf eine vorherige Platin-haltige Therapie angeboten werden.
BRCA1, BRCA2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1, 2, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, OP: Operation, PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase, PLD: Pegyliertes liposomales Doxorubicin, VEGF: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Primäroperation

Ziel der Primäroperation, mit der auch eine gesicherte Diagnose und Bestimmung des Krebsstadiums erfolgt, ist eine möglichst makroskopisch vollständige Resektion des Tumors.

Diese Operation erfordert meist einen großen Eingriff, bei dem der gesamte Bauchraum geöffnet wird. Bei der Operation werden in der Regel beide Eierstöcke und Eileiter, die Gebärmutter, das große Netz und die Lymphknoten entfernt. Darmeingriffe sind bei mehr als der Hälfte der Betroffenen notwendig, manchmal auch mit Anlage eines künstlichen Darmausgangs. Resektion des befallenen Peritoneums, Zwerchfellperitoneums und des viszeralen Peritoneums sind ebenso häufig. Darüber hinaus können multiviszerale Resektionen, z. B. von Milz, Leber, Pankreas, erforderlich sein [1, 62].

Das durch die Primäroperation erreichte Ausmaß der operativen Tumorresektion bestimmt wesentlich die Prognose für die Patientin [1]. In einer Meta-Analyse mit 3.000 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass das vollständige Entfernen aller makroskopisch sichtbaren Tumoranteile mit einem längeren Überleben assoziiert ist [48].

Es gibt Hinweise, dass die Durchführung von Rezidivoperationen einen möglichen klinischen Nutzen hat, sie wird jedoch nicht für alle Patientinnen empfohlen (Evidenz 2+, Leitlinie). Wie bei der Primäroperation sollte auch bei einer Rezidivoperation eine makroskopische Tumorentfernung erreicht werden.

Systemische Chemotherapie - Erstlinie

Im Anschluss an die Primäroperation wird in der Regel eine Chemotherapie eingeleitet. Ausnahmen sind das Erkrankungsstadium IA, Grad 1, bei dem keine Chemotherapie erforderlich ist, sowie Stadien IA, Grad 2 und IB Grad 1/2, in denen patientenindividuell entschieden wird, ob eine Chemotherapie indiziert ist [1].

Patientinnen im Stadium II, III oder IV erhalten in der Regel nach der Operation eine Kombinationschemotherapie bestehend aus einem Platin-haltigen Wirkstoff, normalerweise Carboplatin (Area under the curve [AUC] 5), und einem Taxan (typischerweise und leitlinienentsprechend Paclitaxel 175 mg/m^2 über drei Stunden intravenös) nach Möglichkeit für insgesamt sechs jeweils dreiwöchige Behandlungszyklen [1]. Das ebenfalls zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassene Cisplatin spielt aufgrund seines schlechteren Verträglichkeitsprofils gegenwärtig nur noch eine untergeordnete Rolle [1, 6, 63].

Die Behandlung mit Platin-basierten Wirkstoffen sowie einem Taxan geht mit einer hohen Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen einher. Die meisten durch die Chemotherapie verursachten akuten Toxizitäten sind kontrollierbar und behandelbar [8, 64]. Nach Abschluss der Chemotherapie werden die Patientinnen zu regelmäßigen Visiten in die Klinik/Praxis einbestellt und im Rahmen der Nachsorge beobachtet [1].

In Kombination mit der Erstlinienchemotherapie kann Bevacizumab angewendet werden, dessen Gabe nach dem Ende der zytotoxischen Behandlung für maximal 15 Monate oder bis zum Progress der Erkrankung als Monotherapie fortgesetzt werden kann, falls die Substanz vertragen wird [60]. Mit Ausnahme von Bevacizumab erhalten Patientinnen nach Abschluss der Erstlinienchemotherapie in der Regel keine weiteren spezifischen Krebsbehandlungen.

Rezidivtherapie und Platinsensitivität

Trotz operativer Tumorresektion mit anschließender Carboplatin/Paclitaxel-Kombinationstherapie tritt bei etwa 70% der Patientinnen innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv auf [8]. Auch im weiteren Krankheitsverlauf kommt es bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen erneut zu Rezidiven und entsprechend auch zu mehreren chemotherapeutischen Folgebehandlungen [6, 65]. Trotz der initial hohen Ansprechraten bei der Primärtherapie von 84% bis 91% reduziert sich die rezidivfreie Zeit zwischen den nachfolgenden Behandlungslinien kontinuierlich (siehe Abbildung 5) [66, 67].

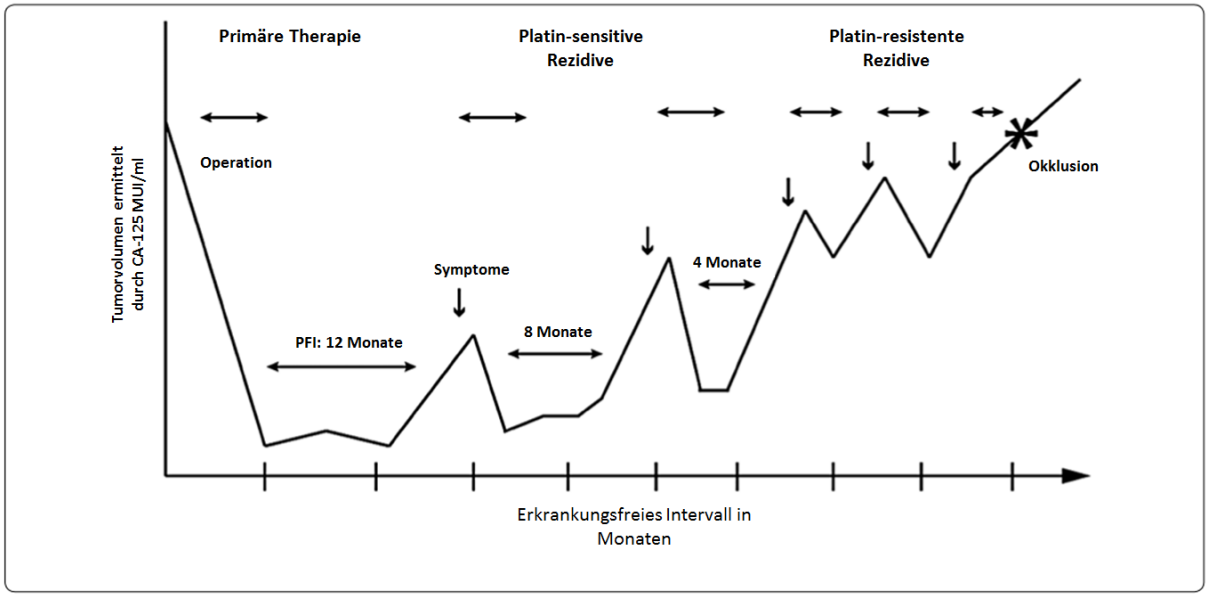

Abbildung 5: Natürlicher Verlauf eines Ovarialkarzinoms
Quelle: Modifiziert nach [68].
CA-125: Cancer-Antigen 125, PFI: Erkrankungsfreies Intervall

Je nach Ansprechen und der rezidivfreien Zeit nach der vorherigen Platin-haltigen Therapie werden Tumore in zwei Gruppen unterteilt: Platin-resistente und Platin-sensitive Ovarialkarzinome.

Platin-resistente Tumore zeigen ein Rezidiv innerhalb der ersten sechs Monate nach Abschluss der initialen Platin-haltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe mit Platin-refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine Platin-haltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von vier Wochen nach Ende der Therapie progredient.

Spricht das Ovarialkarzinom auf eine vorherige platinhaltige Chemotherapie an und es kommt zu einem (erneuten) Rezidiv frühestens sechs Monate nach Abschluss der (letzten) Platin-haltigen Chemotherapie, wird das Rezidiv des Ovarialkarzinoms als Platin-sensitiv eingestuft. Bei Auftreten eines Rezidivs ergeben sich sowohl das Schema als auch die Ziele der nachgelagerten Behandlung aus der Platinsensitivität des Tumors. Patientinnen mit einer Platin-resistenten Erkrankung haben in der Regel die schlechteste Prognose, entsprechend sind die Kontrolle der Tumorsymptomatik und der Erhalt der Lebensqualität die primären Therapieziele. Therapieoptionen sind Monotherapien mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD), Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel wöchentlich [1]. Bevacizumab kann zusätzlich zur Behandlung mit PLD, Topotecan oder Paclitaxel eingesetzt werden, allerdings nur, wenn zuvor höchstens zwei Chemotherapien durchlaufen wurden und bislang keine Behandlung mit einem Vaskulären Endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitor stattgefunden hat [60].

Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Tumor haben eine bessere Prognose und mit einer Therapie soll eine Verlängerung der Progressionsfreiheit und des Überlebens erzielt werden. Patientinnen mit rezidivierter Platin-sensitiver Erkrankung werden in der Regel, soweit eine Indikation zur Chemotherapie besteht, erneut mit einer Platin-basierten Kombinationstherapie behandelt. Die Therapieoptionen sind Carboplatin/Paclitaxel±Bevacizumab, Carboplatin/PLD und Carboplatin/Gemcitabin±Bevacizumab. Bevacizumab soll entsprechend der Zulassung nur Patientinnen gegeben werden, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden [1, 60, 64]. Diese fünf Therapieregime bilden den aktuellen Therapiestandard in der Behandlung von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven rezidivierten Ovarialkarzinom [1, 8, 61, 69].

Kommt es unter dieser aktuell durchgeführten platinhaltigen Chemotherapie zu einem vollständigen oder partiellen Ansprechen des Tumors, wird für einige Patientinnen mit einem high-grade epithelialen Ovarialkarzinom die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor empfohlen [1]. Neben Olaparib steht den Patientinnen auch der PARP-Inhibitor Niraparib als Monotherapie für die Erhaltungstherapie zur Verfügung [49, 70, 71].

Toxische Effekte Platin-basierter Chemotherapien

Platin-basierte Chemotherapieregime werden von toxischen Effekten begleitet [72-77]. Bei der Anwendung von Carboplatin limitiert die Myelosuppression in der Regel die Dosis und Zyklenzahl. Übelkeit und Erbrechen treten häufig auf und ein prophylaktischer Einsatz von Antiemetika ist oft erforderlich [72]. Ein signifikanter Anteil von bis zu 25% der Patientinnen, die Carboplatin für insgesamt mehr als sechs Zyklen erhalten, entwickelt bei wiederholter Behandlung Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Platin-haltige Wirkstoffe mit Symptomen wie Hautreaktionen und gastrointestinalem Unwohlsein bis hin zu lebensbedrohlichen Störungen des respiratorischen oder des kardiovaskulären Apparates [78, 79]. Das Management von Überempfindlichkeitsreaktionen erfordert eine lange Infusionsdauer über mehrere Stunden bei einer gleichzeitigen Gabe hoher Dosen an Steroiden und Antihistaminika [80]. In manchen Fällen ist ein Absetzen der Therapie aufgrund der beschriebenen Überempfindlichkeitsreaktionen oder Toxizitäten unvermeidlich. In Folge wiederholter Anwendung von Platin-haltigen Wirkstoffen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit periphere Neurotoxizität und Ototoxizität auf. Diese können unter Umständen irreversibel sein und resultieren in einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, die sich in schweren neuropathischen Schmerzen, Parästhesien und Hörbehinderung manifestiert [75].

Die Anwendung von Kombinationstherapien resultiert in einem zusätzlichen Auftreten und/oder einer Verstärkung der beschriebenen Toxizitäten [65]. Auch bei guter Kontrolle durch den Arzt wirken sich die toxischen Effekte solcher Chemotherapieregime einschließlich hämatologischer Toxizitäten und Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Alltagsleben und die Lebensqualität der Patientinnen intensiv aus [57, 64]. Für die Patientinnen bedeutet es mehrstündige Aufenthalte in der Klinik oder Praxis, häufig an aufeinanderfolgenden Tagen. In ländlichen Gegenden können längere Anfahrtszeiten notwendig sein. Während dieser

Besuche sind das Anbringen eines Infusionsschlauchs, Bluttests vor und nach der Behandlung sowie die prophylaktische Gabe von Begleitmedikationen unabdinglich.

Neben den genannten toxischen Effekten kommt es zudem zu kürzeren Intervallen des progressionsfreien Überlebens nach jeder erfolgten Platin-haltigen Chemotherapie, bis der Tumor im Rezidiv letztendlich nicht mehr auf Platin reagiert [81]. Durch das schlechtere Ansprechen auf systemische Therapieformen ist schließlich der Tumor nicht mehr behandelbar und führt in den allermeisten Fällen zum Tod.

Erhaltungstherapie bei einem Ovarialkarzinom

Eine Erhaltungstherapie im onkologischen Kontext wird begonnen, wenn durch die vorangegangene Chemotherapie eine Tumorremission erreicht wurde. Das Hauptziel einer Erhaltungstherapie ist die möglichst lange Aufrechterhaltung der Remission, während der die Patientinnen durch die Krebserkrankung wenig beeinträchtigt werden und keine erneute Chemotherapie benötigen. Dabei sollten die Betroffenen während des Intervalls bis zum Folgerezidiv so lange wie möglich und bestmöglich in einem Zustand relativen Wohlbefindens gehalten werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt einer Erhaltungstherapie ist, dass nachfolgende Therapien durch die Erhaltungstherapie nicht negativ beeinflusst werden und im Idealfall ein längerfristiger positiver Effekt auch über die nachfolgenden Therapien erreicht wird.

Patientinnen fürchten am allermeisten das Rezidiv und das Versterben aufgrund ihrer Krebserkrankung [1]. Rezidive gehen fast immer mit der Notwendigkeit erneuter zytotoxischer Folgetherapien einher, die wie bereits beschrieben eine starke Belastung für die Patientinnen darstellen. Eine Reduktion der psychischen und auch physischen Angstzustände, die die Patientinnen erfahren, während sie nach Abschluss der Chemotherapiezyklen (in subjektiver Untätigkeit) auf den Wiederausbruch der Krankheit warten, ist somit ein ebenso wichtiges Therapieziel.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Olaparib

In der Gesamtschau der aktuellen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten besteht ein hoher Bedarf an

- zielgerichteten, effektiven Therapieoptionen mit gut verträglichem Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizitäten einer Chemotherapie sowie ohne negativen Einfluss auf nachfolgende Therapielinien,
- Therapien, die eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen und
- Therapien, die nach Abschluss der systemischen Chemotherapie jeweils die Zeit bis zu einem Rezidiv und einem damit verbundenen Initiieren einer erneuten Chemotherapie mit all ihren psychischen und physischen Belastungen für die Patientinnen signifikant verlängern oder die Notwendigkeit belastender Chemotherapien gar verhindern können.

Mit Olaparib steht eine gezielte, wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung, die eine Verlängerung der Krankheitskontrolle und des Überlebens ermöglicht. Die effektive Erhaltungstherapie eröffnet eine innovative Möglichkeit, um das Tumoransprechen zu festigen. Die Dauer der erzielten Remission kann signifikant verlängert werden – um somit den Progress und mit ihm das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung hinauszuzögern.

Inhibition von PARP in Patientinnen mit Platin-sensitivem Ovarialkarzinom

Olaparib vermittelt über die Bindung zu PARP die Inhibition der Basenexzisionsreparatur und die Arrestierung des PARP-DNA-Addukts. In Kombination mit einer vorliegenden HRD im Tumorgewebe kommt es zu einer Anhäufung von DNA-Schäden und zum Absterben der Tumorzellen. Dieser Prozess der synthetischen Letalität ist ein erstmals mit Olaparib angewendeter, zielgerichteter Therapieansatz in der Onkologie [82-84]. PARP-Inhibitoren sind auch bei Patientinnen ohne pathogener BRCA-Mutation, die auf eine Platin-haltige Therapie ansprechen, wirksam [52, 85-87]. Dementsprechend können Patientinnen unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus von einer Erhaltungstherapie mit Olaparib profitieren (siehe auch Modul 2).

Die in Modul 4 des vorliegenden Dossiers diskutierten klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib zeigen, dass dieser Wirkstoff eine verträgliche, von den Patientinnen gut tolerierte, wirksame und zielgerichtete Therapieoption für die Behandlung eines Platin-sensitiven Rezidivs eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, welches auf eine Platin-basierte Chemotherapie anspricht (vollständig oder partiell), darstellt. Der Wirkmechanismus und das Verträglichkeitsprofil von Olaparib machen den Einsatz als Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Platin-basierte Chemotherapie möglich. Betroffene Patientinnen profitieren von dieser neuen Behandlungsoption, mit der eine erzielte Tumorremission verlängert und ein erneuter Krankheitsprogress sowie die daraus resultierende Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie in bedeutsamer Weise hinausgezögert wird.

Während alle bisher zugelassenen Arzneimittel, mit Ausnahme der PARP-Inhibitoren, aufgrund einer intravenösen Verabreichung als Infusion an eine Klinik bzw. ein onkologisches Zentrum gebunden sind, ermöglicht die orale Darreichungsform von PARP-Inhibitoren, z. B. Olaparib [49], eine Behandlung im häuslichen Kontext ohne zusätzlich starke Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patientinnen. Mit der neuen Darreichungsform von Olaparib als Filmtabletten kann die Einnahme zudem unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen und ist durch die geringere Anzahl an täglich einzunehmenden Filmtabletten wesentlich patientenfreundlicher.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Die deutsche S3-Leitlinie hat die neue Klassifikation der WHO der Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane aus dem Jahre 2014 übernommen und fasst Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und Karzinome des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom) als eine Tumorentität zusammen [1]. Auch wenn die überwiegende Mehrheit der unter dieser Tumorentität zusammengefassten Karzinome das Ovarialkarzinom darstellt, wird in den folgenden Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 eine möglichst exakte Darstellung der Patientenzahlen angestrebt, die auch Eileiter- und primäres Peritonealkarzinom beinhalten. Da hierzu jedoch keine sichere Datenquelle zur Verfügung steht und nach Angaben von klinischen Experten diese in der Regel als Ovarialkarzinom (nach Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD] eingeteilt als ICD-10 C56) kodiert werden, wird auf eine zusätzliche Berechnung der Anzahl an Patientinnen mit Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom verzichtet. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen, die nicht als ICD-10 C56 kodiert werden, aber zu Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom zählen würden, wird von keiner Unterschätzung der Patientenpopulation ausgegangen.

Inzidenz

Ovarialkarzinom insgesamt

In Deutschland entfallen 3,2% aller bösartigen Neubildungen und 5,3% aller Krebssterbefälle bei Frauen auf Krebserkrankungen der Eierstöcke (ICD-10 C56). Die Neuerkrankungsraten sinken leicht aber stetig. In Deutschland stellte das Ovarialkarzinom mit 7.250 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2014 die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar [5], im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ des Robert-Koch-Instituts (RKI) wird für das Jahr 2018 eine Inzidenz des Eierstockkrebs von 6.900 Fällen prognostiziert [5]. Dies entspricht einer Rate von ca. 0,84 pro 10.000 Einwohner (1,65 pro 10.000 Frauen) bei einem Bevölkerungsstand von derzeit 82.521.653 (41.824.535 Frauen) [88]. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist der Altersgradient der Erkrankung mit einem mittleren Erkrankungsalter von 70 Jahren im Vergleich zu anderen Tumorentitäten hoch. Die Altersgruppe mit dem höchsten Erkrankungsrisiko ist die der 80- bis 84-Jährigen mit annähernd 55 Neuerkrankungen pro Jahr und 100.000 Frauen (Abbildung 1) [5].

Während die Zahlen für das Ovarialkarzinom im Allgemeinen auf einer sehr breiten Datenbasis fußen, sind epidemiologische Kenn- oder Schätzzahlen für die distinkte

Zielpopulation von Olaparib bisher wenig erhoben worden. Im Folgenden werden daher Informationen aus einer Reihe separater Veröffentlichungen zusammengeführt. Bei Bedarf werden Zahlenspannen herangezogen, um unterschiedliche Aussagen verschiedener Quellen abzubilden und resultierende Unsicherheiten darzustellen.

Als Grundlage für die hier dargestellte Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Zielpopulation dient die aktuelle Erhebung „Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung“ (Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms; QS-OVAR) [6]. In dieser Erhebung wurde über einen histologischen Befund sichergestellt, dass Patientinnen mit invasiven epithelialen Ovarialkarzinomen nur dann eingeschlossen werden, wenn es sich um Primärtumoren in den Ovarien, den Eileitern oder dem Peritoneum (extra-ovarielles Ovarialkarzinom) handelt. Ausgeschlossen sind Borderline-Tumoren, Keimstrang-Stroma-Tumoren und Keimzell-Tumoren. Ziel dieser seit 2004 durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) durchgeführten Erhebung ist die Erfassung und Analyse der in Deutschland angewandten Therapien des Ovarialkarzinoms. Hieraus werden Erkenntnisse gewonnen, die in Maßnahmen zur Qualitätssteigerung umgesetzt werden. Für die Erhebung werden alle Kliniken mit einer gynäkologischen Abteilung in Deutschland angeschrieben und zur (freiwilligen) Teilnahme aufgefordert. Weiterführender Kernpunkt dieser Qualitätssicherung ist die flächendeckende Erhebung der Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland. Ebenso wird der Rezidiv- und Überlebensstatus der Patientinnen in einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens vier Jahren (Patientenkollektiv 2004: ca. drei Jahre) verfolgt. In die jeweilige Versorgungsstrukturanalyse der AGO gingen die Rückmeldungen von über 42% (2004), 47% (2008) und 62% (2012) aller gynäkologischen Abteilungen in Kliniken in Deutschland ein, die Ovarialkarzinome diagnostizieren und behandeln [6]. Betrachtet man diese Anteile auf Patientenebene, so gehen in die Erhebung für epitheliale Ovarialkarzinome bis zu 61% (Patientenkollektiv 2012) aller Patientinnen (bezogen auf das entsprechende Quartal) ein. Daraus ergibt sich eine sehr hohe Repräsentativität des Datensatzes für den deutschen Versorgungskontext. Für alle nachfolgenden Berechnungen wurde aufgrund der höchsten Rückmeldungsrate und der Aktualität ausschließlich das Patientenkollektiv 2012 herangezogen.

Zusätzlich zu den Daten der QS-OVAR werden Veröffentlichungen des RKI sowie mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zum Ovarialkarzinom herangezogen. Im Folgenden werden gerundete Zahlen dargestellt, die zugrundeliegende Berechnung erfolgte mit den nicht gerundeten Zahlen.

Invasives epitheliales Ovarialkarzinom

Etwa 90% aller Eierstocktumore sind epithelialen Ursprungs [7, 8, 39]. Zu den epithelialen Formen gehören ebenso Borderline-Tumore, die durch ein niedriges malignes/invasives Potenzial charakterisiert sind. Mit einem Anteil von 12,5% an der Gesamtinzidenz aller Ovarialtumore fallen diese nicht in die Indikation von Olaparib [39]. Dieser Wert wird in der angegebenen Größenordnung auch durch andere Quellen unterstützt [89]. Verrechnet mit dem in der gleichen Studie ermittelten Anteil von 91,2% epithelialer Karzinome an der

Gesamtzahl ergibt sich so ein geschätzter Anteil von 78,7% invasiven epithelialen Karzinomen an der Jahresinzidenz von Ovarialmalignomen [6, 90]. Eine Übertragbarkeit der Daten von Goodman und Howe auf Deutschland kann angenommen werden und wird durch die Vorgehensweise der AGO Ovar bestätigt [39]. Hier gingen nur Patientinnen mit invasiven epithelialen Formen in die Auswertung ein. Ausgehend von einer geschätzten Jahresinzidenz von 6.900 Neuerkrankungen an Ovarialmalignomen insgesamt im Jahre 2018 [5] ergeben sich somit 6.293 Neuerkrankungen mit epithelialen Formen (Anteil von 91,2% an allen Neuerkrankungen) und 5.430 Neuerkrankungen mit invasivem epithelialem Ovarialkarzinom exklusive Borderline-Tumoren (Anteil von 78,7% an allen Neuerkrankungen). Diese Zahlen werden für die weiteren Berechnungen unverändert auf das Jahr 2018 übertragen, alle folgenden Berechnungen werden anhand der high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Tumor und einem Rezidiv, das erneut auf eine Platin-haltige Therapie angesprochen hat, aus der QS-OVAR ermittelt.

High-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv

Der Indikationsstellung für Olaparib zur Erhaltungstherapie eines Platin-sensitiven Karzinoms geht die Behandlung eben dieses Rezidivs mit einer Platin-haltigen Chemotherapie voraus. Aus der QS-OVAR kann man hierzu ebenfalls dezidierte Informationen entnehmen, inwieweit Rezidive aktiv behandelt werden und wenn ja, welche unterschiedlichen Therapieregime zum Einsatz kommen [6]. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungssituationen – bezogen auf die Erstlinientherapie (keine Therapie bzw. keine Platin-haltige Therapie) und auch in Bezug auf eine Platin-Resistenz des Tumors – ist der Anteil an Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv, die einer aktiven Folgetherapie zugeführt werden, sehr hoch.

Wie bereits beschrieben, erfasst die QS-OVAR den Rezidiv-Status der Patientinnen innerhalb der vier Jahre der Nachbeobachtung und bietet damit die bestverfügbare Datenbasis zur weiteren Herleitung der Zielpopulation von Olaparib. Im Patientenkollektiv von 2012 entwickelten 273 der 940 Patientinnen mit Primärdiagnose (29,0%) ein Platin-sensitives Rezidiv. Übertragen auf die anhand der Jahresinzidenz errechneten 5.430 Patientinnen entspricht dies 1.577 Patientinnen, die im Verlauf von vier Jahren mindestens ein Platin-sensitives Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms bzw. primären Peritonealkarzinoms entwickeln. Dies entspricht wiederum einem Anteil von 22,9% an der geschätzten Jahresinzidenz in der ICD-10 C56 von aktuell 6.900 Neuerkrankungen für das Jahr 2018 in Deutschland.

High-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv und Platin-haltiger Zweitlinien-Chemotherapie

Olaparib ist als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von Platin-sensitiven Patientinnen zugelassen, die auf eine erneute Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Trotz Platinsensitivität können und werden beim Auftreten eines Rezidiv nicht immer erneut Platin-haltige Chemotherapieregime angewendet. Im Patientenkollektiv von 2012 erhielten 87 der 273 Patientinnen mit einem ersten Platin-sensitiven Rezidiv (entspricht 9,3% der 940 Patientinnen mit Primärdiagnose) eine Platin-haltige Zweitlinientherapie [6].

Übertragen auf die anhand der Jahresinzidenz errechneten 5.430 Patientinnen entspricht dies 503 Patientinnen, die im Verlauf von vier Jahren eine Platin-haltige Zweitlinientherapie für ein Platin-sensitives Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms bzw. primären Peritonealkarzinoms erhalten. Dies entspricht wiederum einem Anteil von 7,3% an der geschätzten Jahresinzidenz in der ICD-10 C56 von aktuell 6.900 Neuerkrankungen für das Jahr 2018 in Deutschland. Hierbei und auch bei den weiteren Betrachtungen sind diejenigen Patientinnen ausgeschlossen, die Bevacizumab in Kombination zur Chemotherapie erhielten, da laut Fachinformation nach Abschluss der Chemotherapie Bevacizumab in Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung weiterhin verabreicht werden kann [60]. Es ist gemäß Zulassung ausgeschlossen, dass diese Patientinnen mit Olaparib behandelt werden (zugelassen nur als Monotherapie) und werden deshalb nicht als Teil der Zielpopulation betrachtet. Da ein Ansprechen auf die aktuelle Platin-haltige Therapie nicht in der QS-OVAR dokumentiert wurde, ist die Anzahl an Patientinnen mit Platin-haltiger Zweitlinientherapie möglicherweise überschätzt. Dies trifft für die im Folgenden betrachteten weiteren Rezidive ebenfalls zu.

High-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome mit folgenden Platin-sensitiven Rezidiven (Dritt-, Viert- oder Fünftlinientherapie)

Aus der QS-OVAR können auch alle Daten zum Auftreten weiterer Platin-sensitiver Rezidive und deren Behandlung entnommen werden [6]. Im Patientenkollektiv von 2012 erhielten 29 der 113 Patientinnen mit einem zweiten Platin-sensitiven Rezidiv (entspricht 3,1% der 940 Patientinnen mit Primärdiagnose) eine Platin-haltige Drittlinientherapie [6]. Übertragen auf die anhand der Jahresinzidenz errechneten 5.430 Patientinnen entspricht dies 168 Patientinnen, die im Verlauf von vier Jahren eine Platin-haltige Drittlinientherapie für ein Platin-sensitives Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms bzw. primären Peritonealkarzinoms erhalten. Dies entspricht wiederum einem Anteil von 2,4% an der geschätzten Jahresinzidenz in der ICD-10 C56 von aktuell 6.900 Neuerkrankungen.

Im Patientenkollektiv von 2012 erhielten fünf der 49 Patientinnen mit einem dritten Platin-sensitiven Rezidiv (entspricht 0,5% der 940 Patientinnen mit Primärdiagnose) eine Platin-haltige Viertlinientherapie [6]. Übertragen auf die anhand der Jahresinzidenz errechneten 5.430 Patientinnen entspricht dies 29 Patientinnen, die im Verlauf von vier Jahren eine Platin-haltige Viertlinientherapie für ein Platin-sensitives Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms bzw. primären Peritonealkarzinoms erhalten. Dies entspricht wiederum einem Anteil von 0,4% an der geschätzten Jahresinzidenz in der ICD-10 C56 von aktuell 6.900 Neuerkrankungen.

Die Dokumentation des Patientenkollektivs 2012 der QS-OVAR reicht derzeit lediglich bis zur Viertlinie. Ältere Patientenkollektive zeigen jedoch, dass sich eine geringe Anzahl an Patientinnen in dem untersuchten Zeitraum bereits in der Fünftlinie befindet. Aus diesem Grund wird für die Fünftlinie eine Extrapolation über die Ermittlung einer Trendlinie angewendet. Basierend auf der Annahme einer exponentiellen Trendlinie ($y=0{,}4309e^{-1{,}428x}$; $R^2=0{,}9826$) werden in der Fünftlinie noch ca. 0,1% mit einer Platin-haltigen Chemotherapie

behandelt. Übertragen auf die anhand der Jahresinzidenz errechneten 5.430 Patientinnen entspricht dies 8 Patientinnen, die eine Platin-haltige Fünftlinientherapie für ein Platin-sensitives Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms bzw. primären Peritonealkarzinoms erhalten. Dies entspricht wiederum einem Anteil von 0,1% an der geschätzten Jahresinzidenz in der ICD-10 C56 von aktuell 6.900 Neuerkrankungen.

Dies ergibt in Summe über alle Therapielinien hinweg insgesamt einen Anteil von etwa **10,2%** an der geschätzten Jahresinzidenz in der ICD-10 C56, die innerhalb von vier Jahren in einer weiteren Folgetherapie (maximal fünf) aktiv mit einem Platin-haltigen Therapieregime behandelt werden. Dies entspricht einer Patientenzahl von **707 Patientinnen** (vgl. Tabelle 3-3).

In der QS-OVAR wird der BRCA-Mutationsstatus der erfassten Patientinnen nicht berichtet. Für eine Schätzung der Patientinnen mit einem high-grade serösen epithelialen Ovarial-, Eileiter- und primärer Peritonealkarzinom mit Platin-sensitivem Rezidiv, weiteren Platin-haltigen Therapielinien (Zweit- bis Fünftlinie) und einer pathogenen BRCA-Mutation wird daher auf geeignete Publikationen und Studien zurückgegriffen. Für die Häufigkeit bestehender BRCA-Mutationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wird in der Literatur eine weite Spanne angegeben, diese sind allerdings unabhängig von der Therapie und dem Rezidivstatus [91, 92]. Es ist weiterhin bekannt, dass Platin-sensitive Rezidive einen höheren Anteil an pathogenen BRCA-Mutationen aufweisen [93]. Zur möglichst genauen Bestimmung des Anteils der Patientinnen mit BRCAm in einer Population mit Platin-sensitiven Tumor und einem Ansprechen auf eine erneute Platin-haltige Therapie bei einem Rezidiv werden die Daten zum Mutationsstatus aus der Studie 19 entnommen (37,0-51,3%). Diese sind zur Berechnung geeignet und repräsentativ, da bei Studieneinschluss die Anzahl an Patientinnen mit BRCAm nicht festgelegt war. Aus diesem Grund eignen sich im Gegensatz hierzu die NOVA-Studie zu Niraparib [52] und die ARIEL3-Studie zu Rucaparib nicht [53]. Für diese Studie gilt, dass der Anteil Patientinnen mit einer pathogenen BRCA-Mutation einen Mittelwert über verschiedene Therapielinien nach dem ersten Rezidiv darstellt. Somit ist diese Erhebung repräsentativ für die Zielpopulation von Olaparib (vgl. Tabelle 3-3).

Die Anwendung der Spanne von 37,0-51,3% resultiert in einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 261-362 Fällen und einem Anteil von 3,8-5,2% bezogen auf die geschätzte Jahresinzidenz der Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinome von 6.900 Patientinnen im Jahr 2018.

Tabelle 3-3: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation

(Teil-)Population (in %[a])	**Schätzzahl Jahresinzidenz[b]**	**Quelle(n)**
Geschätzte Jahresinzidenz Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome in Deutschland 2018 (100%)	6.900	[5]
Anteil epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome (91,2%)	6.293	[7, 8, 39]
Anteil invasive epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome ohne Borderline-Tumore (78,7%)	5.430	[6, 90]
Anteil high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv (22,9%)[c]	1.577	[6]
Anteil high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv und erneuter Platin-haltiger Chemotherapie (Zweitlinie) (7,3%)[d]	503	[6]
+ Anteil high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv und weiterer Platin-haltiger Therapielinie (Drittlinie) (2,4%)[e]	168	[6]
+ Anteil high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv und weiterer Platin-haltiger Therapielinie (Viertlinie) (0,4%)[f]	29	[6]
+ Anteil high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv und weiterer Platin-haltiger Therapielinie (Fünftlinie) (0,1%)[g]	8	berechnet
Anteil high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv und weiteren Platin-haltigen Therapielinien, Zweit- bis Fünftlinie – Jahresinzidenz der Zielpopulation (10,2%)	**707[h]**	

a: Bezogen auf den Gesamtanteil von 6.900 Patientinnen gemäß RKI [5].
b: Die dargestellten Zahlen wurden gerundet. Die Berechnung erfolgte jedoch mit nicht gerundeten Zahlen.
c: Dies entspricht in der QS-OVAR einem Anteil von 29,0% an primärdiagnostizierten Patientinnen, die ein Platin-sensitives Rezidiv aufweisen.
d: Dies entspricht in der QS-OVAR einem Anteil von 9,3% an primärdiagnostizierten Patientinnen, die eine Platin-haltige Zweitlinientherapie erhielten.
e: Dies entspricht in der QS-OVAR einem Anteil von 3,1% an primärdiagnostizierten Patientinnen, die eine Platin-haltige Drittlinientherapie erhielten.
f: Dies entspricht in der QS-OVAR einem Anteil von 0,5% an primärdiagnostizierten Patientinnen, die eine Platin-haltige Viertlinientherapie erhielten.
g: Dies entspricht in der QS-OVAR einem Anteil von 0,1% an primärdiagnostizierten Patientinnen, die eine Platin-haltige Fünftlinientherapie erhielten.
h: Anteil high-grade seröse epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primärer Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv, weiteren Platin-haltigen Therapielinien (Zweit- bis Fünftlinie) und einer pathogenen BRCA-Mutation: 261-362 Patientinnen (3,8-5,2% bezogen auf den Gesamtanteil von 6.900 Patientinnen).
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, QS-OVAR: Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms, RKI: Robert-Koch-Institut

Diese Patientenzahl ist im Vergleich zur Berechnung im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Olaparib geringer, da die damalige Jahresinzidenz in der ICD-10 C56 im Jahr 2015 bei 7.500 Patientinnen lag. Außerdem wurde für die Berechnung der Zielpopulation das Patientenkollektiv 2008 der QS-OVAR verwendet, in dem weitaus mehr Patientinnen Platin-

haltige Folgetherapien für Rezidive von Ovarial-, Eileiter- und primärer Peritonealkarzinome erhielten. Hinzu kommt, dass Patientinnen, die Bevacizumab in Kombination zur Chemotherapie erhielten, im Patientenkollektiv 2008 nur einen kleinen Anteil bildeten im Vergleich zum Patientenkollektiv 2012 und in der aktuellen Berechnung ausgeschlossen wurden.

Prävalenz

Der Veröffentlichung des RKI zum Krebs in Deutschland zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Indikation Krebserkrankungen der Eierstöcke (Ovarialkrebs; ICD-10 C56) in den Jahren 2009 und 2010 bei 22.800 bzw. 22.400 Fällen und in den Jahren 2011 und 2012 bei 21.800 bzw. 21.300 [94]. Im Jahr 2013 lag sie bei 20.958 Fällen [95] und im Jahr 2014 bei 20.900 Fällen [5]. „5-Jahres-Prävalenz" wird in diesem Zusammenhang definiert als „die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (Beispiel: 31. Dezember 2013) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor, also zwischen 2009 und 2013 neu an Krebs erkrankt sind" [94]. Eine Prognose der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2018 gibt das RKI nicht ab; konstatiert jedoch, dass die Erkrankungs- und Sterberaten, über die gesamte Erkrankung betrachtet, seit der Jahrtausendwende abnehmen und auch die absoluten Fallzahlen leicht rückläufig sind [94].

Anhand der verfügbaren Daten für die Gesamtpopulation für die Jahre 2009-2014 kann mittels linearer Regression bis zum Jahre 2018 extrapoliert werden (Formel: $y= -409{,}31x + 23.126$; $R^2=0{,}9581$). Um auf dieser Basis eine Prognose für die 5-Jahres-Prävalenz (Ovarial-, Eileiter- und primäres Peritonealkarzinom) im Jahr 2018 zu bestimmen, wird die jährliche prozentuale Abnahme von 2009 bis 2014 bestimmt. Dieser Trend wird für die Folgejahre bis 2018 weiterhin angenommen. Demnach ergeben sich 19.033 Fälle für das Jahr 2018 (siehe Tabelle 3-4).

Zur Ermittlung einer Schätzzahl der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation wird auf die Daten der QS-OVAR zurückgegriffen: Wie beschrieben zählen 10,2% aller Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom histologisch zu den high-grade epithelialen Formen, die zur Behandlung eines Platin-sensitiven Tumors eine Platin-haltige Zweitlinie oder Folgetherapie aufgrund eines Rezidivs erhalten (siehe Tabelle 3-3). Angewandt auf die oben geschätzte 5-Jahres-Prävalenz erhält man somit **1.949 Patientinnen** mit high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom, die ein Platin-sensitives Rezidiv entwickeln und eine Platin-haltige Zweitlinie oder Folgetherapie erhalten. Hierbei sind in Ermangelung weiterer Erhebungen diejenigen Patientinnen nicht erfasst, die erst nach dem 4. Jahr der Primärdiagnose eines Ovarialkarzinoms für Olaparib infrage kommen. Bei der Erhebung des Patientenkollektivs im Jahr 2012 in der QS-OVAR werden zwar die Patientinnen über 4 Jahre beobachtet, aber die weiteren Patientinnen, die sich im Jahr 2012 bereits in weiteren Linien und nicht in Primärdiagnose befinden, werden dabei nicht berücksichtigt. Die Zeitraumbetrachtung wird daher und aufgrund Ermangelung weiterer Erhebungen als gute Annäherung an die Inzidenz und zur Berechnung der Zielpopulation anhand der 5-Jahres-Prävalenz herangezogen.

Diese Zahlen berücksichtigen allerdings einige andere Faktoren nicht. Die Gesamtzahl der ICD-10 C56, wie sie vom RKI berichtet wird, umfasst hauptsächlich Fälle, die nicht innerhalb der für Olaparib relevanten Zielpopulation liegen. Von diesen weisen z. B. die Fälle mit Erstdiagnose der Erkrankung in einem frühen Stadium oder mit anderer Histologie zumeist deutlich günstigere Überlebensprognosen auf als Fälle in fortgeschrittenen Stadien und mit bestehendem Rezidiv [3, 48, 81, 96, 97]. Die 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums zeigen deutliche Differenzen zwischen FIGO I und II gegenüber III und IV. Während für erstere das 5-Jahres-Überleben bei über 60% liegen kann, sind die Überlebensraten bei FIGO III und IV in einem Bereich teilweise deutlich unter 50% [3, 48, 81, 96, 97]. Patientinnen mit Tumoren mit einem FIGO-Stadium IV zeigen Überlebensraten teilweise unter 20%. Hanker et al. untersuchten Überlebensraten der Zweit- bis Sechstlinientherapie anhand von drei großen Phase-III-Studien. Aus den in dieser Arbeit präsentierten Kaplan-Meier-Kurven lässt sich ablesen, dass das 5-Jahres-Überleben für Patientinnen mit einem Rezidiv unter 20% liegt [81]. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist ein Großteil der Patientinnen bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium. Dies ist in der Studie von Hanker et al. mit ca. 90% der Patientinnen in FIGO Stadien ≥IIIB ebenso abgebildet und damit übertragbar auf die Zielpopulation von Olaparib [51, 81].

Inwieweit sich der durch die Platinsensitivität und damit einhergehendes besseres Ansprechen auf die Therapie bewirkte positive Effekt auf die 5-Jahres-Überlebensraten ausgleichend auswirkt, kann bisher nicht bestimmt werden. Aufgrund dieser gegebenen Unsicherheiten können somit auch keine genauen Angaben zu Überlebensraten in der Zielpopulation getroffen werden.

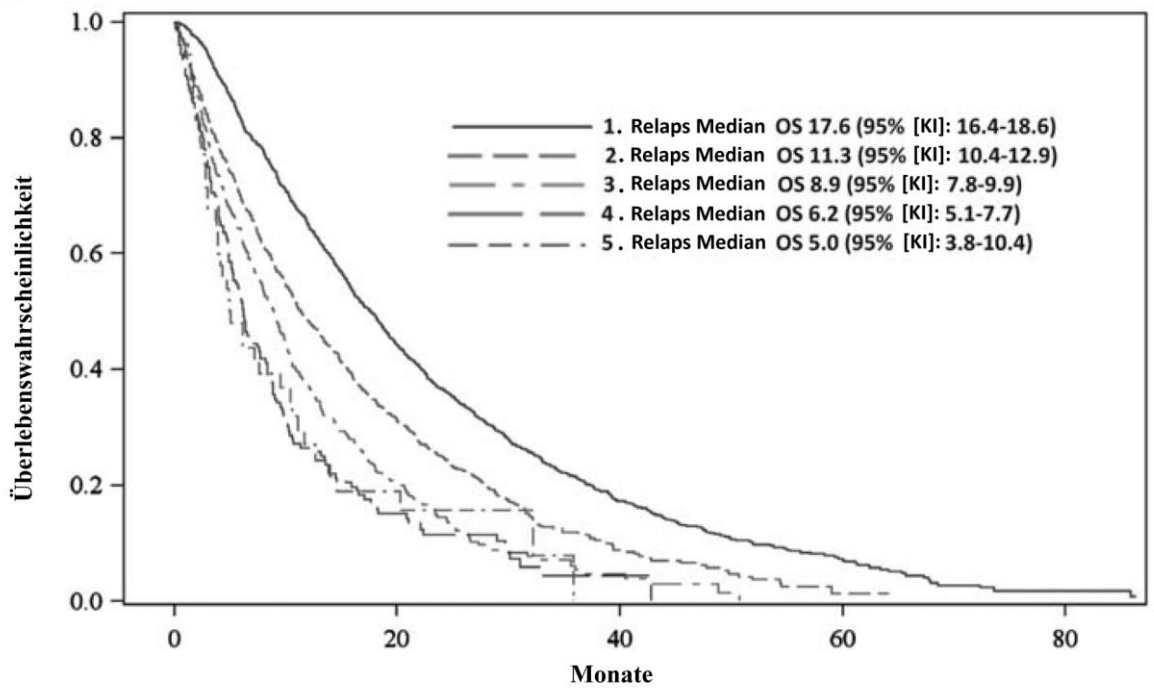

Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Relaps 1-5
Quelle: modifiziert nach [81].
OS: Gesamtüberleben, KI: Konfidenzintervall

Um diesen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird hier daher ein Korrekturfaktor aus der Studie von Hanker et al. mit ca. 20% (spezifisch für Folgelinien) und dem Datensatz des RKI (repräsentativ für die Gesamtheit Eierstockkrebs) von 41% für die 5-Jahres-Überlebensraten gebildet [5, 81]. Da es sich in der Indikation von Olaparib um Rezidive in fortgeschrittenen Stadien handelt, kann aber davon ausgegangen werden, dass zumindest die so gewählte Obergrenze eine deutliche Überschätzung darstellt. Bezogen auf den Punktschätzer des RKI (41%) für die Gesamtpopulation Eierstockkrebs ergibt das Verhältnis zur Überlebensrate von 20% somit einen Korrekturfaktor von 0,49. Dieser wird auf die vorläufige Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation angewendet. Dadurch ergibt sich eine maximale Spanne von **951-1.949** Patientinnen.

Tabelle 3-4: Ermittlung der aktuellen 5-Jahres-Prävalenz in der Zielpopulation

5-Jahres-Prävalenz Eierstockkrebs in Deutschland 2009	22.800	[94]
5-Jahres-Prävalenz Eierstockkrebs in Deutschland 2010	22.400	[94]
5-Jahres-Prävalenz Eierstockkrebs in Deutschland 2011	21.800	[94]
5-Jahres-Prävalenz Eierstockkrebs in Deutschland 2012	21.300	[94]
5-Jahres-Prävalenz Eierstockkrebs in Deutschland 2013	20.958	[95]
5-Jahres-Prävalenz Eierstockkrebs in Deutschland 2014	20.900	[5]
Geschätzte 5-Jahres-Prävalenz Eierstock-krebs in Deutschland 2018	19.033	Extrapoliert auf Basis von [5, 94, 95]
Anteil high-grade epithelialer Ovarial-, Eileiter- und primärer Peritonealkarzinome mit Platin-sensitivem Rezidiv und weiteren Platin-haltigen Therapielinien, Zweit- bis Fünftlinie (**Zielpopulation**) (10,2%)	**1.949**	Tabelle 3-3
Relative 5-Jahres-Überlebensrate in der Gesamtpopulation	41%	[5]
Relative 5-Jahres-Überlebensrate bei high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinom mit Platin-sensitivem Rezidiv und weiteren Platin-haltigen Therapielinien, Zweit- bis Fünftlinie (Zielpopulation)	20–41%	[5, 81]
Korrekturfaktor auf Basis der unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebensraten	0,49–1,0	
Geschätzte 5-Jahres-Prävalenz bei high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinom mit Platin-sensitivem Rezidiv und weiteren Platin-haltigen Therapielinien, Zweit- bis Fünftlinie (**Zielpopulation**), korrigiert	**951–1.949**[a]	

a: Der Anteil an Patientinnen mit BRCAm (37,0-51,3%) beträgt etwa 352–999 Patientinnen. Diese Zahlen wurden gerundet, die Berechnung erfolgte jedoch mit nicht gerundeten Zahlen. Zur Bildung einer maximalen Spanne wurden die Untergrenzen sowie die Obergrenzen miteinander multipliziert.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation

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 Angabe von Quellen.

Das RKI beschreibt in seiner aktuellen Erhebung „Krebs in Deutschland 2013/2014“ von 2017, dass sowohl die Erkrankungs- als auch die Sterberaten an Eierstockkrebs seit der Jahrtausendwende kontinuierlich sinken [5]. Für die Zukunft kann zunächst davon ausgegangen werden, dass neue Erkenntnisse und Verbesserungen in Diagnose und Therapie des Ovarialkarzinoms dazu führen, dass sich dieser Trend fortsetzt. Da ein fortgeschrittenes Alter einen wichtigen negativen Prognosefaktor darstellt [1], muss allerdings angenommen werden, dass durch den demografischen Wandel ein gewisser gegenläufiger Trend hierzu

gesetzt wird, der jedoch kurzfristig betrachtet in der Summe den Gesamteffekt vermutlich nicht ausgleicht.

Für den Zeitraum der kommenden fünf Jahre ist daher zunächst nicht von einer signifikanten Änderung des Trends der vorangegangenen fünf Jahre auszugehen. Die aufgrund der linearen Regression bestimmte Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz pro Jahr um etwa 409 Patientinnen wird bis zum Jahr 2023 extrapoliert und wie für das Jahr 2018 als Grundlage für die Bestimmung der Zielpopulation verwendet. Die nachfolgende tabellarische Darstellung stellt die 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre dar.

Tabelle 3-5: Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation[a]

2018	2019	2020	2021	2022	2023
951–1.949	931–1.908	910–1.866	890–1.824	869–1.782	849–1.740

a: Der Anteil an Patientinnen mit BRCAm (37,0-51,3%) beträgt für 2018 etwa 352–999 Patientinnen, für 2019 etwa 344-978 Patientinnen, für 2020 etwa 337–956 Patientinnen, für 2021 etwa 329–935 Patientinnen, für 2022 etwa 322–913 Patientinnen und für 2023 etwa 314–892 Patientinnen. Diese Zahlen wurden gerundet, die Berechnung erfolgte jedoch mit nicht gerundeten Zahlen. Zur Bildung einer maximalen Spanne wurden die jeweiligen Untergrenzen sowie die jeweiligen Obergrenzen miteinander multipliziert.

BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/ Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation[a]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Olaparib	951–1.949	849–1.740
a: Der Anteil an Patientinnen mit BRCAm beträgt etwa 352–999 Patientinnen. Davon befinden sich 314–892 Patientinnen innerhalb der GKV. Diese Zahlen wurden gerundet, die Berechnung erfolgte jedoch mit nicht gerundeten Zahlen. BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3 wurde die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung dargestellt und dezidiert beide epidemiologischen Kennzahlen für die Zielpopulation von Patientinnen mit einem high-grade, Platin-sensitiven, rezidivierten epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primären Peritonealkarzinom in Deutschland hergeleitet. Daraus hervorgehend liegt die Prävalenz bei ca. **951–1.949** Patientinnen.

Patientinnen unter 18 Jahren sind nicht Teil der Zielpopulation, da Olaparib gemäß den Angaben der Fachinformation derzeit nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen indiziert ist [49]. Laut Bevölkerungsberechnung des Statistischen Bundesamtes wären dies derzeit etwa 16,3% [98]. Der durch das RKI bezifferte Altersgradient der Erkrankung lässt jedoch vermuten, dass der Anteil dieser Altersgruppe an der Inzidenz nicht relevant ist. Daher wird an dieser Stelle keine Reduktion der Patientenzahlen vorgenommen.

Patientinnen, die nicht im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, sind ebenfalls nicht Teil der Zielpopulation. Das Bundesministerium für Gesundheit weist in der aktuellen Veröffentlichung zur GKV (Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2016) eine Zahl von 71,4 Mio. Versicherten aus, darunter sind 37,3 Mio. Frauen [99]. Angerechnet auf eine weibliche Gesamtbevölkerung von 41,8 Mio. [88] resultiert daraus ein Anteil von knapp 89,3% GKV-Versicherten. Mangels konkreter Zahlen zur Situation bei Patientinnen mit high-grade, Platin-sensitivem, rezidiviertem epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch hier besteht.

Somit ergibt sich auf Basis der geschätzten 5-Jahres-Prävalenz eine Spanne von **849–1.740 GKV-Patientinnen** im Jahr 2018 in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Olaparib	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)[a]	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	849–1.740

a: Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet auch 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) [70].

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Auswertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Resultate aus der Studie 19 und SOLO2 in Modul 4A des vorliegenden Dossiers ergab in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib in der Anwendung bei erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Somit besteht der ermittelte Zusatznutzen für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation ohne Einschränkung.

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. 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.

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels dienten die aktuellen, für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Darüber hinaus wurden eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach internationalen Leitlinien sowie eine orientierende Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Zur Darstellung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Ergebnisse einer aktuellen Erhebung der AGO (QS-OVAR) [6] und auf Berichte des RKI zur Verbreitung von Krebs in Deutschland [5, 94] sowie auf den aktuellen Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland [95] zurückgegriffen. Weiterhin wurden mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zum Ovarialkarzinom herangezogen. Des Weiteren wurden Veröffentlichungen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes verwendet.

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] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. November 2017.

[2] Bierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. Eight edition. *Wiley Blackwell*. 2017:1-272.

[3] Darb-Esfahani S, Denkert C, Dietel M. Aktuelle Aspekte zur Tumorigenese und Ätiologie. *Onkologe*. 2014;20:642-9. Epub 25. Juni 2014.

[4] Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009;374(9698):1371-82. Epub 2009/10/02.

[5] Robert-Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014, 11. Ausgabe. 2017.

[6] Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR". Presented in parts at German Cancer Conference 2014 and AGO State of the Art Meeting 2017. 2017.

[7] Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2011;61(3):183-203. Epub 2011/04/28.

[8] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Epub 2013/10/23.

[9] Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007;109(2):221-7. Epub 2006/12/13.

[10] Ryerson AB, Eheman C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, et al. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1053-61. Epub 2007/05/02.

[11] Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. 2013.

[12] Acheson ED, Gardner MJ, Pippard EC, Grime LP. Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile and crocidolite asbestos: a 40-year follow-up. *Br J Ind Med*. 1982;39(4):344-8.

[13] Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2004;83(4):395-400. Epub 2004/03/10.

[14] Heller DS, Gordon RE, Westhoff C, Gerber S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am J Ind Med*. 1996;29(5):435-9. Epub 1996/05/01.

[15] Huncharek M, Geschwind JF, Kupelnick B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Res*. 2003;23(2C):1955-60. Epub 2003/06/25.

[16] Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med*. 2008;65(3):164-70. Epub 2007/08/21.
[17] Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):733-40. Epub 2004/10/07.
[18] Newhouse ML, Berry G, Wagner JC. Mortality of factory workers in east London 1933-80. *Br J Ind Med*. 1985;42(1):4-11.
[19] Newhouse ML, Berry G, Wagner JC, Turok ME. A study of the mortality of female asbestos workers. *Br J Ind Med*. 1972;29(2):134-41.
[20] Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, Palmas A, Turbiglio M, Negri E, et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer*. 2005;92(3):580-6. Epub 2005/02/11.
[21] Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M, et al. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):318-22. Epub 2005/05/03.
[22] Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971;2(7716):163.
[23] Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Luchini L, Mezzopane R. Hysterectomy, oophorectomy, and subsequent ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol*. 1993;81(3):363-6.
[24] Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11(3-4):301-21. Epub 2008/03/28.
[25] Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2009;10(1-2):67-81. Epub 2009/07/16.
[26] Gayther SA, Pharoah PD. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20(3):231-8. Epub 2010/05/12.
[27] Granström C, Sundquist J, Hemminki K. Population attributable fractions for ovarian cancer in Swedish women by morphological type. *Br J Cancer*. 2008;98(1):199-205. Epub 2007/12/12.
[28] Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marme F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One*. 2017;12(10):e0186043.
[29] Meindl A, Hahnen E, Arnold N. Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses. Vorerst relevante Genmutationen. *Gynäkologe*. 2014;47:735-40. Epub 03. Oktober 2014.
[30] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117-30. Epub 2003/04/05.
[31] Couch FJ, Wang X, McGuffog L, Lee A, Olswold C, Kuchenbaecker KB, et al. Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003212. Epub 2013/04/02.
[32] Kirchhoff T, Gaudet MM, Antoniou AC, McGuffog L, Humphreys MK, Dunning AM, et al. Breast cancer risk and 6q22.33: combined results from Breast Cancer

Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e35706. Epub 2012/07/07.

[33] Stevens KN, Wang X, Fredericksen Z, Pankratz VS, Greene MH, Andrulis IL, et al. Evaluation of chromosome 6p22 as a breast cancer risk modifier locus in a follow-up study of BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2012;136(1):295-302. Epub 2012/09/27.

[34] Wittekind C, Oberschmid B. TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. *Der Pathologe*. 2010;31(5):333-8.

[35] Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):87-9. Epub 2015/04/16.

[36] Society of Gynecologic Oncology. FIGO Ovarian Cancer Staging. 2014.

[37] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens - Clinical Study Report Edition 3. D0810C00019 Clinical Study Report. 2013.

[38] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. SOLO2 - Clinical Study Report. Januar 2017.

[39] Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer*. 2003;97(10 Suppl):2615-30. Epub 2003/05/07.

[40] Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Advances in anatomic pathology*. 2009;16(5):267-82.

[41] Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1992;47(2):159-66.

[42] Ezzati M, Abdullah A, Shariftabrizi A, Hou J, Kopf M, Stedman JK, et al. Recent Advancements in Prognostic Factors of Epithelial Ovarian Carcinoma. International Scholarly Research Notices. *International Scholarly Research Notices*. 2014;2014:1-10.

[43] Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Vermorken JB, et al. Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. *Eur J Cancer*. 1991;27(11):1367-72. Epub 1991/01/01.

[44] Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991;9(7):1138-50.

[45] Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer*. 1993;71(2 Suppl):606-14.

[46] van Houwelingen JC, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Neijt JP. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1989;7(6):769-73.

[47] Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S161-92. Epub 2006/12/13.

[48] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
[49] AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2018.
[50] Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov*. 2015;5(11):1137-54.
[51] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2014;15(8):852-61.
[52] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154-64.
[53] Ledermann J, Oza A, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. ARIEL3: A phase 3, randomised, double-blind study of rucaparib vs placebo following response to platinum-based chemotherapy for recurrent ovarian carcinoma (oc). ESMO Madrid. 2017.
[54] Ferrell B, Smith SL, Cullinane CA, Melancon C. Psychological well being and quality of life in ovarian cancer survivors. *Cancer*. 2003;98(5):1061-71. Epub 2003/08/28.
[55] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. 2014.
[56] Chase DM, Wenzel L. Health-related quality of life in ovarian cancer patients and its impact on clinical management. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(4):421-31. Epub 2011/08/13.
[57] Florence Joly, Anne Floquet, Elsa Kalbacher, Natacha Heutte, Dominique Berton-Rigaud, Olivier Tredan, et al. Long term quality of life among epithelial ovarian cancer patients: The GINECO case/control VIVROVAIRE Study. ESMO conference. Publication number: 940PD. 2017.
[58] Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(6):1134-40. Epub 2017/06/24.
[59] Cesario SK, Nelson LS, Broxson A, Cesario AL. Sword of Damocles cutting through the life stages of women with ovarian cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37(5):609-17.
[60] Roche Registration Limited. Fachinformation. Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2017.
[61] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. 2013(135).
[62] Die blauen Ratgeber (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe). Krebs der Gebärmutter und Eierstöcke - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2013.
[63] du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(17):1320-9.
[64] Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice

Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v23-30. Epub 2010/06/29.

[65] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-45. Epub 2012/04/25.

[66] Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;83(1):128-34. Epub 2001/10/05.

[67] Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1494-7. Epub 1998/04/29.

[68] Giornelli GH. Management of relapsed ovarian cancer: a review. *Springerplus*. 2016;5(1):1197.

[69] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779-91.

[70] AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 50 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2018.

[71] TESARO UK LIMITED. Fachinformation. Zejula 100 mg Hartkapseln. Stand: November 2017.

[72] medac. Fachinformation. Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2017.

[73] McGuire Wr, Markman M. Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. *British journal of cancer*. 2003;89:S3-S8.

[74] McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug safety*. 1995;13(4):228-44.

[75] McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(1):10-6. Epub 2009/01/14.

[76] Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation. Cisplatin-Lösung Ribosepharm 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.

[77] Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer treatment reviews*. 2007;33(1):9-23.

[78] Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):574-80. Epub 2008/05/27.

[79] Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1141-45. Epub 1999/11/24.

[80] Ledermann JA, Kristeleit RS. Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii218-22. Epub 2010/10/15.

[81] Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after

primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2605-12. Epub 2012/08/23.

[82] Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nat Biotechnol*. 2011;29(5):373-4.

[83] Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol*. 2011;5(4):387-93. Epub 2011/08/09.

[84] Murai J, Huang SY, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res*. 2012;72(21):5588-99. Epub 2012/11/03.

[85] Ledermann JA, Colombo N, Sessa C, Committee EG. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. eUpdate – Ovarian Cancer Treatment Recommendations. 2016. 24 Suppl 6. Verfügbar unter: http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Non-Epithelial-Ovarian-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendations. [Zugriffsdatum: 29.08.2017].

[86] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1579-89.

[87] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-61.

[88] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Bevölkerungsstand nach Geschlecht in Deutschland. Stichtag 31.12.2016. 2018. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=783915AC9FBA36F66612E1D3B6B22438.tomcat_GO_1_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1505467313587&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0003&auswahltext=%23Z-31.12.2015&werteabruf=Value+retrieval. [Zugriffsdatum: 14.03.2018].

[89] Sehouli J, Lichtenegger W, Hauptmann S, Dietel M. Therapie von Borderline-Tumoren des Ovars. *Frauenarzt*. 2002;43(10):1202-7.

[90] du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001. *Zentralbl Gynakol*. 2005;127(01):9-17.

[91] Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-63. Epub 2012/06/20.

[92] Harter P, Johnson T, Berton-Rigaud D, Park SY, Friedlander M, del Campo JM, et al. IGCSM-0971 OVARY: BRCA1/2 Mutations associated with Progression Free Survival in Ovarian Cancer Patients who received Pazopanib or Placebo in the AGO-OVAR16 Study. 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. 2014;24(Supplement 4):40-1.

[93] Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical

features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5530-6. Epub 2008/10/29.
[94] Robert-Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe. 2015.
[95] Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
[96] Anonym. Ovarian cancer, five-year stage-specific relative survival rates (2004-2008). *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1287. Epub 2011/08/20.
[97] Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben - C56: Ovarialtumor. Stand: 04. Januar 2018.
[98] Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand nach Altersjahren in Deutschland. Stichtag 31.12.2016. 2018. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=59F41673D9C5E38DB9808BAC6D6F7131.tomcat_GO_1_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1521017887323&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Value+retrieval. [Zugriffsdatum: 14.03.2018].
[99] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2016 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 16. März 2017.

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, so dass daraus in Tabelle 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	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)[a]	kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten (4x365 Film-tabletten/Jahr)[b]	365	365 Tage/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritoneal-karzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)[a]	nach Bedarf/ patienten-individuell	0-365 Tage	0-365 Tage

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.

a: Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet auch 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) [1].
b: Hartkapseln: Kontinuierlich, 2x täglich 8 Hartkapseln (16x 365 Hartkapseln/Jahr).

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation [2] ist eine Behandlung mit Olaparib (Lynparza®) bei Patientinnen spätestens acht Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie zu beginnen und bis zur Progression der Grunderkrankung fortzuführen. Eine Schätzzahl für die durchschnittliche Zeit bis zum Eintreten eines Progresses bei Patientinnen der Zielpopulation unter Olaparib-Behandlung liegt zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aus den Resultaten der Zulassungsstudien Studie 19 und SOLO2 vor. Hier

lag die mediane Zeit des progressionsfreien Überlebens zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts im Olaparib-Arm bei 8,4 Monaten bzw. 19,1 Monaten (Studie 19 bzw. SOLO2) (vgl. auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers). Die mediane Behandlungsdauer betrug für Olaparib jedoch 8,8 Monate bzw. 19,4 Monate. Demzufolge wird für alle nachfolgenden Berechnungen von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer ausgegangen.

Die Zusammensetzung unterstützender Maßnahmen im Rahmen der zVT, beobachtendes Abwarten, sowie auch die Häufigkeit der möglichen Anwendung dieser Maßnahmen, werden patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patientinnen angepasst. Die im nachfolgenden Abschnitt beschriebenen Beispiele für derartige therapeutische Maßnahmen können ebenfalls begleitend zu der Erhaltungstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Deshalb ist eine Darstellung der Maßnahmen der zVT, die über begleitende Maßnahmen zur Erhaltungstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel hinausgehen, nicht klar definierbar und die dargestellten Beispiele sind keine vollständige Auflistung. Zudem gibt es nach derzeitigem Wissensstand keine öffentlich verfügbaren, verlässlichen Quellen, die die Häufigkeit und Dauer der in Anspruch genommenen Maßnahmen im Rahmen der zVT belegen würde.

In erster Linie geht es im Anschluss an die Tumortherapie darum, den physischen und psychischen Zustand der Patientinnen optimal zu betreuen und unter Umständen auch die Erwerbsfähigkeit wiederherzustellen. Mögliche Maßnahmen hierzu sind vielfältig und reichen von psychoonkologischer Betreuung, über Rehabilitation und Anschlussrehabilitation bis hin zu Selbsthilfegruppen. Eine besondere Belastung für Patientinnen stellt die Angst dar, dass der Tumor erneut wächst. Studien zeigen, dass etwa jede dritte Frau mit Eierstockkrebs zusätzlich an einer Depression erkrankt ist. Demzufolge wird eine psychosoziale Betreuung für diese Patientinnen empfohlen [3]. Patientinnen, die keine oder nur eine geringe psychische Belastung aufweisen, erhalten patientenorientierte Informationen und das Angebot einer psychosozialen Beratung [4]. Die unterstützende Beratungsmaßnahme bei gynäkologischen Tumorerkrankungen z. B. zur Bewältigung der schwierigen Notlage ist wahrscheinlich die wertvollste Maßnahme, um die Aspekte der Lebensqualität wie Depression und Sexualfunktion für Patientinnen zu adressieren [5]. Hasenberg et al. untersuchte in einer Studie im Jahr 2010 die Beratungsangebote der European Society of Gynecological Oncology (ESGO)-akkreditieren Zentren. Mehr als 90% dieser Zentren bieten psychoonkologische Betreuung an, die vornehmlich von Psychologen durchgeführt wird [6]. Dies zeigt den Stellenwert derartiger Maßnahmen im Rahmen der onkologischen Nachsorge gynäkologischer Tumorerkrankungen.

Auch medizinische Rehabilitationsleistungen wie eine Anschlussrehabilitation können von den Patientinnen beantragt werden. Hierzu informieren diverse Beratungsstellen, wie beispielsweise der Kliniksozialdienst oder Krebsberatungsstellen [3]. Alternativ darf in den ersten zwei Jahren nach Abschluss einer Therapie auch eine so genannte Regelheilbehandlung über die gesetzliche Renten- oder Krankenversicherung beantragt und genehmigt werden. Rehabilitationsmaßnahmen können stationär, teilstationär oder auch ambulant erfolgen. Welche Versicherung, also Krankenkasse oder Rentenversicherung, letztendlich die

Leistungen trägt, hängt von verschiedenen Faktoren ab, z. B. davon, ob ein Wiedereinstieg ins Berufsleben geplant ist [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib	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)[a]	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
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)[a]	nach Bedarf/ patienten-individuell	0-365

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.

a: Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet auch 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) [1].

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Be-handlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzi-noms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)[a]	365	300 mg (2 Tabletten) bd; entspricht 600 mg (4 Tabletten)[b]	13,04 Packungen Lynparza à 112 Tabletten, entspricht je 28 Tagesdosen[c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Be-handlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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)[a]	nach Bedarf/patientenindividuell unterschiedlich		
a: Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet auch 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) [1]. b: Hartkapseln: Bzw. 400 mg (8 Hartkapseln) bd; entspr. 800 mg (16 Hartkapseln) [1]. c: Hartkapseln: Bzw. 13,04 Packungen Lynparza à 4x112 Hartkapseln, entspricht je 28 Tagesdosen. DDD=0,8 g [7]. bd: Zweimal täglich, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, DDD: Defined Daily Dose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Olaparib[1]

Gemäß Vorgabe der aktuellen Fachinformation [2] beträgt die empfohlene Olaparib-Dosis 300 mg (zwei Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (4 Tabletten). Bei einer Packungsgröße von 112 Tabletten (28-Tage-Dosis) entspricht der Jahresdurchschnittsverbrauch somit 13,04 Packungen pro Patientin. Eine offizielle Angabe zur DDD von Olaparib Filmtabletten durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) liegt nicht vor [7].

[1] Siehe auch Fachinformation Lynparza® Hartkapseln [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 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.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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		
Olaparib	6.730,08 €/Packung (112 Tabletten)[a]	6.347,23 €/Packung (112 Filmtabletten) (6.730,08 € - 381,08 € - 1,77 €)[b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Bzw. 6.730,08 €/Packung (4x112 Hartkapseln) [8].
b: Bzw. 6.347,23 €/Packung (4x112 Hartkapseln) (6.730,08 € - 381,08 € - 1,77 €) [8].
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2018) entnommen [8]. Die Kostenberechnung wird im Folgenden beispielhaft erklärt:

Der Preis für eine Packung (112 Filmtabletten) Lynparza errechnet sich aus dem Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (6.730,08 €), abzüglich:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V
  7% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens: 381,08 €

- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V: 1,77 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	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)[a]	Untersuchung des großen Blutbilds	Bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrolle für die ersten 12 Behandlungs-monate sowie danach in periodischen Abständen	13

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**
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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)[a]	Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet auch 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) [1]. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Olaparib

Die Erstellung eines großen Blutbilds zu Beginn der Behandlung sowie nachfolgend als monatliche Kontrolle während der ersten zwölf Behandlungsmonate ist eine gemäß Fachinformation von Lynparza® regelhaft erforderliche und zu Lasten der GKV abrechenbare, zusätzliche Leistung [1, 2]. Diese wird erforderlich, da bei Patientinnen, die mit Olaparib behandelt wurden, über hämatologische Toxizitäten berichtet wurde. Da die Patientinnen der Zielpopulation sämtlich vor Beginn der Erhaltungstherapie mit Olaparib eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben, ist es erforderlich, sicherzustellen, dass sie sich von den durch diese verursachten hämatologischen Toxizitäten erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und Neutrophilen sollten im Normalbereich liegen bzw. Grad 1 gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] aufweisen). Die nachfolgenden regelmäßigen Kontrollen werden empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können [2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1,10 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Auswahl der zusätzlichen GKV-Kosten wurde anhand der obligaten Leistungen laut Fachinformation getroffen [1, 2] und die jeweiligen Kosten dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen, welcher durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung veröffentlicht wird [9]. Dargestellt werden die Kosten für die Erstellung des mechanisierten vollständigen Blutstatus gemäß EBM 32122 (enthalten sind die Leistungen der Ziffern 32035, 32036, 32037, 32038, 32039, 32047, 32051, 32120, 32121 und 32125).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	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)[a]	Untersuchung des großen Blutbilds (13x)	14,30 €	12.140,70 € - 24.882,00 €[b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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)[a]	Patientenindividuell unterschiedlich		

a: Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet auch 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) [1].
[1][1][1]b: Zusatzkosten für die Population mit BRCAm: 4.490,20 € - 12.755,60 €.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzi-noms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)[b]	6.347,23 € x 13,04 + 14,30 € **=82.782,18 €**[c]	82.782,18 € x (849–1.740) **70.282.070,82 €– 144.040.993,20 €**[d]
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzi-noms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)[b]	Patientenindividuell unterschiedlich	

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
b: Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet auch 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) [1].
c: Die Jahrestherapiekosten für Olaparib Hartkapseln pro Patient weichen hiervon nicht ab.
d: Die Jahrestherapiekosten für die Population mit BRCAm betragen: 25.993.604,52 €–73.841.704,56 €.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: Pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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.

Versorgungsanteile

Olaparib ist der erste zugelassene PARP-Inhibitor, der als Erhaltungstherapie im Anwendungsgebiet zur Verfügung steht. Bis 2018 gab es keine weiteren Therapieoptionen für diese spezifische Patientenpopulation (siehe auch Abschnitt 3.1.2). Mit Zulassung von Niraparib steht ein weiterer PARP-Inhibitor in der Erhaltungstherapie zur Verfügung. Da der Großteil der Patientinnen bisher mit Olaparib behandelt wird, und von einer Umstellung der Therapie nicht ausgegangen wird, kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patientinnen mit Olaparib behandelt werden. Eine genaue Spezifizierung kann jedoch nicht abgeleitet werden, auch nicht hinsichtlich der Patientenpräferenzen.

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Olaparib innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patientinnen mit mäßig (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) oder stark (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion. Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen und sollte nur stattfinden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

- Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-fache des oberen Normwerts). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen.

- Patientinnen mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

- Patientinnen während der Schwangerschaft bzw. im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden.

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 Olaparib ist gemäß Fachinformation vorgesehen für:

- auftretende Fälle von Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Anämie), sofern dies als notwendig erachtet wird.
- Patientinnen, die eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen.
- Patientinnen, bei denen Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und/oder Akute Myeloische Leukämie (AML) während der Therapie festgestellt werden, und für die eine zusätzliche onkologische Therapie empfohlen wird.
- Patientinnen, die neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln, oder bei denen eine radiologische Anomalie auftritt.

In Studie 19 bzw. SOLO2 kam es in wenigen Fällen zum Abbruch der Erhaltungstherapie mit Olaparib. Ca. 5,9% bzw. 10,8% der Patientinnen im Olaparib-Arm brachen innerhalb der Studie 19 bzw. SOLO2 die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab, im Placebo-Arm waren es ca. 1,6% bzw. 2,0% der Patientinnen (Studie 19 bzw. SOLO2) (vgl. Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

Ambulanter Versorgungsbereich

Aufgrund der Indikation einer späteren Therapielinie und der oralen Darreichungsform von Olaparib ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patientinnen im ambulanten Sektor versorgt werden wird.

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, die über die bereits weite Spanne hinausgehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1bis 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.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels entstammen den Fachinformationen [1, 2]. Der Preis des zu bewertenden Arzneimittels wurde der Lauer-Taxe (http://www.lauer-fischer.de, Stand: 15. Mai 2018 [8]) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte (Herstellerrabatt und Apothekenrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V; http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vom 20. Juli 2013 [10]) berechnet. Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog [9] entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 50 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2018.
[2] AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2018.
[3] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. 2014.
[4] DKG Krebsgesellschaft. dkg-web.gmbh. Patientenratgeber Gynäkologische Tumoren. 2016.
[5] Hersch J, Juraskova I, Price M, Mullan B. Psychosocial interventions and quality of life in gynaecological cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*. 2009;18(8):795-810.
[6] Hasenburg A, Amant F, Aerts L, Pascal A, Achimas-Cadariu P, Kesic V, et al. Psycho-oncology: structure and profiles of European centers treating patients with gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(9):1520-4.
[7] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Erstellt vom: GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). 2018.
[8] Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO® LAUER-Taxe. Stand 15. Mai 2018.
[9] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. Stand: 2. Quartal 2018.
[10] GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkasse, Berlin und dem Deutschen Apothekerverband. Berlin, 2013.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Laut Fachinformation [1] wird Lynparza® 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).[2]

Die Fachinformation [1] nennt die folgenden weiteren Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung und führt im Detail aus:

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

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

Dosierung

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 300 mg (zwei 150 mg Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100 mg Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.[3]

Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza spätestens acht Wochen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Therapie beginnen.

---

[2] Dieses Anwendungsgebiet beinhaltet vollumfänglich das am 16. Dezember 2014 zugelassene Anwendungsgebiet 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, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen). Vor Behandlungsbeginn muss bei den Patientinnen der Nachweis über eine BRCA-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein. Der BRCA-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Für Patientinnen mit somatisch BRCA-mutierten Tumoren liegen begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Für Patientinnen mit BRCA-Mutationen sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften durchgeführt werden.

[3] Hartkapseln: Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 400 mg (acht Kapseln) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung fortzuführen. Für eine erneute Behandlung mit Lynparza nach einem erneut aufgetretenen Rezidiv liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Wichtige Unterschiede in der Dosierung zwischen Lynparza-Tabletten und -Kapseln

Lynparza-Tabletten (100 mg und 150 mg) dürfen nicht Milligramm per Milligramm durch Lynparza-Kapseln (50 mg) ausgetauscht werden aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform. Die spezifischen Dosierungsempfehlungen für die jeweilige Darreichungsform müssen daher eingehalten werden.

Vergessene Dosis

Wenn eine Patientin die Einnahme einer Lynparza-Dosis vergessen hat, sollte sie ihre nächste normale Dosis zur geplanten Zeit einnehmen.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

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

Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine Reduktion auf 200 mg (zwei 100 mg Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) empfohlen.[4]

Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten Cytochrom P450 Gruppe 3A (CYP3A)-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Alternative Substanzen sollten in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 100 mg (eine 100 mg Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg). Wenn ein moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 150 mg (eine 150 mg Tablette) zweimal täglich eingenommen

[4] Hartkapseln: Es wird empfohlen, die Dosis auf 200 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) zu reduzieren.
Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine Reduzierung auf 100 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) empfohlen.

(entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).[5]

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen begrenzte klinische Daten für Patientinnen im Alter von 75 Jahren und älter vor.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31-50 ml/min) beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100 mg Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).[6]

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

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

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

[5] Hartkapseln: Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Alternative Substanzen sollten in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Wenn ein moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 200 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

[6] Hartkapseln: Bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31-50 ml/min) beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 300 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patientinnen nicht-kaukasischer Abstammung

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

Patientinnen mit Performance-Status 2-4

Für Patientinnen mit Performance-Status 2-4 liegen sehr begrenzte klinische Daten vor.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

Lynparza-Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und somit weder gekaut, zerbrochen, aufgelöst oder zerteilt werden. Lynparza-Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.[7]

Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen während der Behandlung und einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation]

Hämatologische Toxizität

Bei Patientinnen, die mit Lynparza behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger (CTCAE-Grad 1 oder 2) Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten ≤CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten zwölf Behandlungsmonate sowie

[7] Hartkapseln: Aufgrund der Auswirkung der Nahrungsaufnahme auf die Olaparib-Resorption sollten Patientinnen Lynparza mindestens eine Stunde nach einer Mahlzeit einnehmen und danach möglichst weitere zwei Stunden lang nichts essen.

danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Sollte eine Patientin eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden. Wenn die Blutparameter auch nach einer vierwöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Die Inzidenz des MDS/AML bei Patientinnen, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-Follow-up) erhielten, betrug <1,5% und die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patientinnen, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen < 6 Monaten und > 2 Jahren; Daten mit einer längeren Expositionsdauer sind begrenzt. Bei allen Patientinnen lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben, da alle Patientinnen zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten hatten. Viele hatten auch andere DNA-schädigende Wirkstoffe und Strahlentherapie erhalten. Die Mehrzahl der Berichte betraf Trägerinnen einer pathogenen Keimbahn-Mutation des BRCA1 oder BRCA2 (gBRCA1/2). Einige der Patientinnen hatten eine Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte. Wenn MDS und/oder AML während der Therapie mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und die Patientin entsprechend zu behandeln.

Pneumonitis

Pneumonitis, darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, wurde bei <1,0% der Patientinnen berichtet, die Lynparza in klinischen Studien erhielten. Die Berichte über Pneumonitis hatten kein konsistentes klinisches Muster und wurden von einer Reihe anderer prädisponierender Faktoren überlagert (Krebs und/oder Metastasen in der Lunge, zugrunde liegende Lungenerkrankung, Rauchen in der Vorgeschichte, und/oder vorherige Chemotherapie und Strahlentherapie). Wenn Patientinnen neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und die Patientin entsprechend behandelt werden.

Embryo-fetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Lynparza den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach

der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 300 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht[8].

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung

Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. Die Verhütungsmittel sind noch einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Falls eine Patientin, die bereits Lynparza erhält, eine Behandlung mit einem starken oder moderaten CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen [gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation]

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib

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

[8] Hartkapseln: Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 400 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{max} von Olaparib um 42% (90%-KI: 33-52%) und die durchschnittliche AUC um 170% (90%-KI: 144-197%) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzyms zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden. Die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 100 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation)[9]. Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

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

Auswirkungen von Olaparib auf andere Arzneimittel

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

In vitro ist eine Induktion von CYP1A2, 2B6 und 3A4 gezeigt worden, wobei die Induktion von CYP2B6 mit hoher Wahrscheinlichkeit von klinisch relevantem Ausmaß ist. Das

[9] Hartkapseln: Die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 200 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein (P-gp) kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Olaparib die Exposition von Substraten dieser Stoffwechselenzyme und Transportproteine reduzieren. Die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).

In vitro inhibiert Olaparib den Efflux-Transporter P-gp (IC50 = 76 µM). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib klinisch relevante Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten (z. B. Simvastatin, Pravastatin, Dabigatran, Digoxin und Colchicin) hervorrufen kann. Bei Patientinnen, die diese Arzneimittel zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von Brustkrebs-Resistenz-Protein-Gen (BCRP), Organo-Anion-Transporter-Gen 1B1 (OATP1B1), Organischer-Kationen-Transporter-Gen 1/2 (OCT1/OCT2), Organischer-Anionen-Transporter 3 (OAT3), Multidrug And Toxin Extrusion Gene 1 (MATE1) und 2 - kidney (MATE2K) ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib die Exposition von Substraten des BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin), der OATP1B1 (z. B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine und Valsartan), OCT1 (z. B. Metformin), OCT2 (z. B. Serumkreatinin), OAT3 (z. B. Furosemid und Methotrexat), MATE1 (z. B. Metformin) und MATE2K (z. B. Metformin) erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

Kombination mit Anastrozol, Letrozol und Tamoxifen

Zur Bewertung der Kombination von Olaparib mit Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen wurde eine klinische Studie durchgeführt. Mit Anastrozol oder Letrozol wurde keine signifikante Wechselwirkung beobachtet, wohingegen Tamoxifen die Olaparib-Exposition um 27% verringerte. Die klinische Relevanz dieses Effektes ist nicht bekannt. Olaparib hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tamoxifen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit [gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation]

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lynparza nicht schwanger werden und bei Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und noch einen Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Da es nicht ausgeschlossen werden kann, dass Olaparib durch eine Enzym-Induktion die Exposition von CYP2C9-Substraten verringern könnte, kann die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Gabe von Olaparib reduziert sein. Daher sollten eine zusätzliche nicht-hormonelle Kontrazeptionsmethode und regelmäßige Schwangerschaftstests während der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 1.248 Patientinnen, die Lynparza als Monotherapie im Rahmen klinischer Studien in der therapeutischen Indikation und der empfohlenen Dosierung erhielten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien bei Patientinnen ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie mit bekannter Patientenexposition erhielten. Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) -Systemorganklasse (SOC) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 1 aufgelistet. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-16: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorgan-klasse	**Häufigkeit aller CTCAE-Grade**	**Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**Sehr häufig** Anämie[a] **Häufig** Neutropenie[a], Thrombozytopenie[a], Leukopenie[a] **Gelegentlich** Lymphopenie	**Sehr häufig** Anämie[a] **Häufig** Neutropenie[a], Thrombozytopenie[a], Leukopenie[a] **Gelegentlich** Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	**Häufig** Hautausschlag[a] **Gelegentlich** Überempfindlichkeit[a], Dermatitis[a]	-
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	**Sehr häufig** Verminderter Appetit	**Gelegentlich** Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	**Sehr häufig** Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie	**Gelegentlich** Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**Sehr häufig** Husten[a]	**Gelegentlich** Husten[a]
Erkrankungen des Gastrointestinal-traktes	**Sehr häufig** Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie **Häufig** Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch	**Häufig** Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit **Gelegentlich** Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch

MedDRA Systemorgan-klasse	**Häufigkeit aller CTCAE-Grade**	**Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**Sehr häufig** Fatigue (einschließlich Asthenie)	**Häufig** Fatigue (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen	**Häufig** Anstieg des Kreatininwertes im Blut **Gelegentlich** Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens[b]	**Gelegentlich** Anstieg des Kreatininwertes im Blut
a: Anämie schließt die bevorzugten Begriffe (preferred terms, PTs) Anämie, Abnahme des Hämoglobinwertes, Abnahme der Anzahl roter Blutzellen, Erythropenie und Abnahme des Hämatokritwertes ein; Neutropenie schließt die PTs Neutropenie, Granulozytopenie, Abnahme der Granulozytenanzahl und Abnahme der Neutrophilenanzahl, febrile Neutropenie, neutropenische Infektion und neutropenische Sepsis ein; Thrombozytopenie schließt die PTs Thrombozytopenie, Abnahme der Thrombozytenanzahl, Abnahme der Thrombozyten-Bildung und Abnahme des Thrombokritwertes ein; Leukopenie schließt die PTs Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein; Husten schließt die PTs Husten und produktiver Husten ein; Ausschlag schließt die PTs Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag, pruritischer Ausschlag, exfoliativer Hautausschlag und generalisiertes Erythem ein; Überempfindlichkeit schließt die PTs Überempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel ein; Dermatitis schließt die PTs Dermatitis, allergische Dermatitis und exfoliative Dermatitis ein. b: Repräsentiert die Inzidenz von Laborergebnissen von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens vom Ausgangswert bis über die Obergrenze des Normalbereichs (ULN), nicht die Inzidenz gemeldeter Nebenwirkungen. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, PTs: Bevorzugte Begriffe, ULN: Obergrenze des Normalbereichs		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gab es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Anämie war die häufigste Nebenwirkung des CTCAE-Grades ≥ 3, die in klinischen Studien berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Anämie betrug ungefähr vier Wochen (ungefähr sieben Wochen für Ereignisse des CTCAE-Grades ≥3). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In SOLO2 betrug die Inzidenz von Anämie 43,6% (19,5% mit CTCAE-Grad ≥ 3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Reduzierungen der Dosierung sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betrugen 16,9%, 8,2% bzw. 3,1%. 17,9% der mit Olaparib behandelten Patientinnen benötigten eine oder mehrere Bluttransfusionen.[10] Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Olaparib und Abnahmen des Hämoglobins wurde

[10] Hartkapseln: In Studie 19 betrug die Inzidenz von Anämie 22,8% (7,4% mit CTCAE-Grad ≥3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Reduzierungen der Dosierung sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betrugen 2,9%, 3,7% bzw. 0%. 10,3% der mit Olaparib behandelten Patientinnen benötigten während der Behandlung eine oder mehrere Bluttransfusionen.

gezeigt. In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Abnahmen) des CTCAE-Grades ≥2 gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 20%, bei der absoluten Anzahl von Neutrophilen 15%, Thrombozyten 5%, Lymphozyten 30% und Leukozyten 20% (alle % sind als ungefähre Angaben zu verstehen).

Die Inzidenz von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens von niedrigen oder normalen Baseline-Werten bis über die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) hinaus betrug ca. 55%. Die Spiegel schienen sich nach einem Behandlungsabbruch wieder zu normalisieren und keine klinischen Konsequenzen zu haben.

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

Sonstige Laborergebnisse

In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Erhöhungen) des CTCAE-Grades ≥2 gegenüber dem Ausgangswert beim Blut-Kreatininspiegel ca. 15%. Daten einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine mittlere Erhöhung bis zu 23% gegenüber Baseline, die im Zeitverlauf konsistent blieb und nach dem Behandlungsabbruch zur Baseline zurückkehrte, ohne offensichtliche klinische Folgen. 90% der Patientinnen hatten Baseline-Kreatininwerte von CTCAE-Grad 0 und 10% von CTCAE-Grad 1.

Übelkeit und Erbrechen

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

Für ältere Patientinnen (Alter ≥75 Jahre) und Patientinnen nicht-kaukasischer Abstammung sind begrenzte Daten zur Sicherheit verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu Überdosierung mit Olaparib vor. Bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen, die über zwei Tage eine Tagesdosis von bis zu 900 mg der Olaparib-Tabletten eingenommen hatten, wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet. Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt und es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und die Patientin symptomatisch behandeln.[11]

Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]

Drei Jahre.[12]

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung [gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation]

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.[13]

[11] Hartkapseln: Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt und es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und die Patientin symptomatisch behandeln.
[12] Hartkapseln: 18 Monate.
[13] Hartkapseln: Nicht über 30°C lagern.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung [gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation]

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation zu Lynparza 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 Fachinformation).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 (EU Reference Dates; 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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden 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 Lynparza enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

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.

Zur Risikominimierung („proposed risk minimisation activities") sind im finalen EPAR die in Tabelle 3-17 aufgelisteten Risiken beschrieben [2].

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Wichtige bekannte Risiken:		
Anämie	Wortlaut in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation . Vor Behandlungsbeginn zu treffende Vorsichtsmaßnahmen und erforderliche hämatologische Laborwerte, sowie die Behandlung schwerer hämatologischer Toxizitäten während der Therapie sind in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" beschrieben. Die Abschnitte 4.4 und 4.8 „Nebenwirkungen" geben Informationen zu Zeitpunkten zu denen hämatologische Untersuchungen durchzuführen sind. Abschnitt 4.8 führt Anämie (Abnahme des Hämoglobin-Wertes) (sehr häufig). In Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung" und Abschnitt 4.8 werden Ausführungen zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen gemacht.	keine

Risiko	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Neutropenie	Wortlaut in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation. Vor Behandlungsbeginn zu treffende Vorsichtsmaßnahmen und erforderliche hämatologische Laborwerte, sowie die Behandlung schwerer hämatologischer Toxizitäten während der Therapie sind in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben. Die Abschnitte 4.4 und 4.8 „Nebenwirkungen“ geben Informationen zu Zeitpunkten zu denen hämatologische Untersuchungen durchzuführen sind. Abschnitt 4.8 führt Neutropenie (Abnahme der absoluten Anzahl an Neutrophilen) (häufig) auf. In Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und Abschnitt 4.8 werden Ausführungen zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen gemacht.	keine
Thrombozytopenie	Wortlaut in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation. Vor Behandlungsbeginn zu treffende Vorsichtsmaßnahmen und erforderliche hämatologische Laborwerte, sowie die Behandlung schwerer hämatologischer Toxizitäten während der Therapie sind in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben. Die Abschnitte 4.4 und 4.8 „Nebenwirkungen“ geben Informationen zu Zeitpunkten zu denen hämatologische Untersuchungen durchzuführen sind. Abschnitt 4.8 führt Thrombozytopenie (Abnahme der Anzahl an Blutplättchen) (häufig) auf. In Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und Abschnitt 4.8 werden Ausführungen zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen gemacht.	keine
Anstieg des Kreatinin-Wertes	Wortlaut in Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Abschnitt 4.8 führt Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut (häufig) auf.	keine

Risiko	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Übelkeit und Erbrechen	Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation angemessen adressiert. Hinweise zur Behandlung dieser Nebenwirkungen werden angegeben. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.	keine
Interaktionen mit starken/moderaten CYP3A-Induktoren und starken/moderaten CYP3A-Inhibitoren	Wortlaut in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.5 der Fachinformation. In Abschnitt 4.2 werden Hinweise zu Dosisanpassungen bei Anwendung von Lynparza zusammen mit CYP3A-Inhibitoren gegeben. Weiterhin wird die Interaktion zwischen Olaparib und CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren in den Abschnitten 4.4 und 4.5 adressiert.	keine
Wichtige potenzielle Risiken:		
Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie	Wortlaut im Abschnitt 4.4 der Fachinformation. Vor Behandlungsbeginn zu treffende Vorsichtsmaßnahmen und erforderliche hämatologische Laborwerte, sowie die Behandlung schwerer hämatologischer Toxizitäten während der Therapie, sowie Zeitpunkte zu denen hämatologische Untersuchungen durchzuführen sind, sind in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben. Weiterhin findet sich eine Empfehlung für eine Knochenmarksuntersuchung und/oder eine zytogenetische Blutanalyse. Wenn MDS und/oder AML während der Therapie mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und die Patientin entsprechend zu behandeln.	keine
Neue primäre Neoplasien	Keine	keine
Pneumonitis	Wortlaut im Abschnitt 4.4 der Fachinformation. Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ gibt Hinweise für die Erkennung und Behandlung einer Pneumonitis.	keine
Potenzial für eine Off-Label Anwendung	Wortlaut in den Abschnitten 4.1 und 4.2 der Fachinformation. Die Abschnitte 4.1 „Anwendungsgebiet“ und 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ machen eindeutige Aussagen in Bezug auf Indikation, Dosierung sowie Anwendung bei besonderen Patientengruppen.	keine

Risiko	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Potenzial für Medikationsfehler	Wortlaut in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Für die Darreichungsformen Kapseln bzw. Tabletten liegen jeweils separate Fachinformationen und Gebrauchsinformationen vor. In den Fach- und Gebrauchsinformationen wird klar darauf hingewiesen, dass Olaparib in den Darreichungsformen Kapseln und Tabletten erhältlich ist und dass diese aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform nicht Milligramm per Milligramm ausgetauscht werden dürfen. Das äußere Erscheinungsbild und die Verpackung der Tabletten und Kapseln unterscheiden sich deutlich (Aufmachung, Farbschema und Design). Auf den Packungen der Tabletten und Kapseln ist ein Warnhinweis aufgebracht, dass die Darreichungsformen nicht 1:1 austauschbar sind.	Aussendung einer DHPC (Dear Healthcare Professional Communication – für Deutschland Rote-Hand-Brief) zum Zeitpunkt der Markteinführung der Tabletten
Auswirkungen auf embryo-fetales Überleben und embryo-fetale Entwicklung	Wortlaut in den Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation. Zur sachgerechten Anwendung von Olaparib von Frauen im gebärfähigen Alter gibt es klare Vorgaben. Die Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ führen aus, dass Patientinnen während der Behandlung nicht schwanger sein oder schwanger werden sollten, da Olaparib den Fötus schädigen könnte. Weiterhin wird ausgeführt, dass Frauen im gebärfähigen Alter während und noch einen Monat nach der letzten Einnahme von Olaparib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen. Die Ausführungen über effektive Verhütungsmethoden sind zu beachten. Weiterhin wird in Abschnitt 4.6 ausgeführt, dass die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung von Olaparib verringert sein kann. Es sollten zusätzlich nicht-hormonelle Kontrazeptiva angewendet und regelmäßige Schwangerschaftstests während der Behandlung durchgeführt werden.	keine

Risiko	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Fehlende Information:		
Interaktionen mit Substraten von CYP3A-Enzymen und Transport-Proteinen	Wortlaut im Abschnitt 4.5 der Fachinformation. Laut Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ sind CYP3A4/5 die Isoenzyme, die hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich sind. Die Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib sowie die Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel werden detailliert beschrieben. Weiterhin werden die Auswirkungen von Olaparib auf Transportproteine adressiert.	keine
Anwendung bei Patientinnen mit mäßiger/starker Einschränkung der Leberfunktion	Wortlaut in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt aus, dass Lynparza bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ohne Dosisanpassung angewendet werden kann, während die Anwendung von Lynparza bei stark eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen wird, da Sicherheit und Pharmakokinetik nicht untersucht wurden.	keine
Anwendung bei Patientinnen mit starker Einschränkung der Nierenfunktion und terminaler Niereninsuffizienz	Wortlaut in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Abschnitt 4.2 führt aus, dass Olaparib nicht für die Behandlung von Patientinnen mit starker Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz empfohlen wird, da Sicherheit und Pharmakokinetik nicht untersucht wurden. Olaparib darf bei diesen Patientinnen nur angewendet werden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Die Patientin sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.	keine
Anwendung bei älteren Patientinnen (>75 Jahre)	Wortlaut in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt aus, dass bei älteren Patientinnen keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich ist und dass nur begrenzte klinische Daten für Patientinnen im Alter ab 75 Jahren vorliegen.	keine
Anwendung bei Patientinnen unterschiedlicher ethnischer Abstammung	Wortlaut in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt aus, dass nur begrenzte klinische Daten für Patientinnen nicht-kaukasischer Abstammung vorliegen. Allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit erforderlich.	keine

Risiko	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Langzeiteffekte/ Langzeittoxizität von Olaparib	keine	keine
Anwendung in Patientinnen mit einem ECOG Performance Status >2	keine	keine
AML: Akute Myeloische Leukämie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CYP: Cytochrom P450 Gruppe, DHPC: Dear Healthcare Professional Communication, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance, MDS: Myelodysplastisches Syndrom		

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.

Wie in Tabelle 3-17 angegeben, wird aufgrund der Unterschiede in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit der beiden Darreichungsformen (Kapseln und Tabletten) das potentielle Risiko für Medikationsfehler gesehen. Um dieses Risiko zu adressieren, wird es daher als zusätzliche risikominimierende Maßnahme eine „Dear Healthcare Professional Communication“ (DHPC) geben.

Die deutsche Übersetzung des mit der EMA abgestimmten Wortlauts dieser Kommunikation wurde mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt und wird in Deutschland als Rote-Hand-Brief zum Zeitpunkt der Markteinführung der Tabletten an die Fachkreise versendet. Der Wortlaut dieses Rote-Hand-Briefs ist in [3] hinterlegt.

Darüber hinaus ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind dem EPAR [2] und den gesonderten EPAR-Produktinformationen [1] entnommen worden. Als Quelle für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen wurde der Rote-Hand-Brief hinzugezogen [3].

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. Lynparza: EPAR-Produktinformationen. 2018.
[2] European Medicines Agency (EMA). EMA/64964/2018. CHMP assessment report on extension of marketing authorisation grouped with a variation. Lynparza. 2018.
[3] AstraZeneca GmbH. Rote-Hand-Brief Lynparza (Olaparib): Risiko von Medikationsfehlern aufgrund einer neuen Darreichungsform. 2018.