

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 08.07.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response) gemäß Studienprotokoll
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP3A
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EQ-5D	EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian
FAS	Full-Analysis-Set
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patientinnen in der Analyse
n	Anzahl Patientinnen mit Ereignis
NC	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival) 2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RFS	Rezidivfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TOI	Trial Outcome Index
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Olaparib ist ein Vertreter der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren und ist bereits seit einigen Jahren eine wichtige zielgerichtete Therapieoption. Mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet steht Olaparib nun für die Behandlung des fortgeschrittenen, BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms in der Erstlinie zur Verfügung.

Olaparib bindet an das aktive Zentrum der PARP und verhindert damit die Dissoziation des Enzyms von der DNA. Treffen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies zu Doppelstrangbrüchen, die bei gesunden Zellen durch homologe Rekombination repariert werden. Bei Krebszellen mit einer homologen Rekombinationsdefizienz, wie beispielsweise dem BRCA-mutierten Ovarialkarzinom, werden alternative, fehleranfällige Mechanismen aktiviert, die aufgrund erhöhter genomischer Instabilität letztlich zum Tod der Krebszelle führen.

Die Primärtherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus einer Debulking-Operation gefolgt von einer Platin-haltigen Chemotherapie. Der derzeitige Standard gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel ggf. zusammen mit Bevacizumab.

Die zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassenen Wirkstoffe, wie Bevacizumab und Chemotherapeutika, unterscheiden sich im Wirkmechanismus grundlegend von Olaparib.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem ist keine dieser Therapien spezifisch als Erstlinien-Erhaltungstherapie des BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms zugelassen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lynparza [®] (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	12.06.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). ^a	08.05.2018
Lynparza® (Filmtabletten) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.	08.04.2019
<p>a: Das Anwendungsgebiet der Darreichungsform 50 mg Hartkapseln („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“) ist vollständig von diesem Anwendungsgebiet umfasst.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms	Beobachtendes Abwarten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen

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

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 14.03.2019 beim G-BA (Beratungsanforderung 2019-B-009) wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib *Beobachtendes Abwarten* als zVT bestimmt. Der Festlegung der zVT wird gefolgt.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen aus den Ergebnissen der Zulassungsstudie SOLO1 abgeleitet. In der SOLO1 Studie erhielten Patientinnen verblindet Olaparib oder Placebo. Jegliche weitere medizinische Intervention während und nach Abschluss der Studientherapie wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht im Placebo-Arm der vom G-BA als zVT festgelegten Definition von *Beobachtendem Abwarten*.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des Zusatznutzens wurde anhand der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, Phase-III-Studie SOLO1 abgeleitet. In diese Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem neu diagnostizierten BRCA-mutierten, fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie vollständig oder partiell ansprechen, eingeschlossen.

Im Placebo-Arm wurden insgesamt 37,4% der Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation und im Anschluss an die nachfolgende Chemotherapie als Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor in der rezidierten Situation behandelt. Dies spiegelt den hohen Stellenwert von PARP-Inhibitoren in der Therapie des Ovarialkarzinoms wider und muss bei der Betrachtung der Ergebnisse der Postprogressionsendpunkte berücksichtigt werden.

Mortalität

Das mediane *Gesamtüberleben* wurde weder im Olaparib- noch im Placebo-Arm erreicht. Die vorliegenden Daten zum OS sind somit als unreif einzuordnen. Zum primären Datenschnitt zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,95 [0,60;1,53]; p=0,8903).

Morbidität

Der Anteil an Patientinnen, die nach der kurativ intendierten Primärtherapie aus Operation und Platin-haltiger Chemotherapie weiterhin rezidivfrei blieben, war im Olaparib-Arm doppelt so hoch wie im Placebo-Arm (Anzahl der Rezidive unter Olaparib bzw. unter Placebo: 33,3% versus 67,3%). Unter Olaparib zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der *Rezidivrate* (RR [95%-KI]: 0,50 [0,39;0,62]; p<0,0001).

Das *rezidivfreie Überleben* war unter Olaparib ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25;0,48]; p<0,0001). Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv oder den Tod war unter Olaparib um 65% geringer.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das *progressionsfreie Überleben* war unter der Olaparib-Therapie statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert. Für Patientinnen im Olaparib-Arm wurde das mediane PFS nicht erreicht, wohingegen im Placebo-Arm das mediane PFS 13,8 Monate betrug. Das Risiko für einen Progress oder Tod wurde unter Olaparib um 70% gesenkt (HR [95%-KI]: 0,30 [0,23;0,41]; $p < 0,0001$).

Das mediane *PFS2* wurde im Olaparib-Arm nicht erreicht, im Placebo-Arm lag es bei 41,9 Monaten. Der statistisch signifikante Behandlungsunterschied entspricht einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen zweiten Progress oder Tod um 50% (HR [95%-KI]: 0,50 [0,35;0,72]; $p = 0,0002$).

Die mediane *Zeit bis zur ersten Folgetherapie* war unter Olaparib um 36,7 Monate verlängert (Olaparib: 51,8 Monate, Placebo: 15,1 Monate). Das Risiko, eine erste Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Olaparib klinisch relevant und statistisch signifikant um 70% reduziert (HR [95%-KI]: 0,30 [0,22;0,40]; $p < 0,0001$).

Die mediane *Zeit bis zur zweiten Folgetherapie* wurde im Olaparib-Arm noch nicht erreicht, im Placebo-Arm betrug diese 40,7 Monate. Das Risiko, eine zweite Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben war unter Olaparib klinisch relevant und statistisch signifikant um 55% reduziert (HR [95%-KI]: 0,45 [0,32;0,63]; $p < 0,0001$).

Die mediane *Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D VAS* um mindestens 7 Punkte betrug unter Olaparib 8,3 Monate im Vergleich zu 27,9 Monaten unter Placebo. Dieser Behandlungsunterschied von 19,6 Monaten zugunsten von Olaparib war klinisch relevant und statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,48 [1,07;2,08]; $p = 0,0242$). Die mediane *Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS* um mindestens 7 Punkte betrug unter Olaparib 18,4 Monate im Vergleich zu 15,6 Monaten unter Placebo. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,99 [0,75;1,31]; $p = 0,8882$). Für die *mittlere Veränderung zum Ausgangswert der EQ-5D VAS* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -0,21 [-2,49;2,07]; $p = 0,8540$).

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die *Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-O* (HR [95%-KI]: 1,19 [0,87;1,67]; $p = 0,2741$) sowie für die *Zeit bis zur Verbesserung des FACT-O* (HR [95%-KI]: 1,13 [0,74;1,78]; $p = 0,5346$) um mindestens 15 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch bezüglich der *Zeit bis zur Verschlechterung des TOI* (HR [95%-KI]: 1,37 [0,9999;1,90]; $p = 0,0609$) sowie der *Zeit bis zur Verbesserung des TOI* (HR [95%-KI]: 0,93 [0,64;1,36]; $p = 0,6951$) um mindestens 10 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die *mittlere Veränderung zum Ausgangswert des FACT-O und des TOI* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: FACT-O: -2,67 [-5,20;-0,14]; $p = 0,0384$; TOI: -3,00 [-4,78;-1,22]; $p = 0,0010$). Der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsunterschied war jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: FACT-O: -0,23 [-0,45;-0,02]; p=0,0357; TOI: -0,37 [-0,59;-0,15]; p=0,0009).

Sicherheit

Unter Therapie mit Olaparib zeigten sich häufiger UE, schwere UE (CTCAE)-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE als unter Placebo. Hinsichtlich der Gesamtrate an SUE und nicht schweren UE (CTCAE-Grad 1+2) bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Einzelne UE, welche statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkamen, waren Asthenie, Ermüdung, Dyspnoe, Anämie, Neutropenie, Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörung und verminderter Appetit. Alle diese UE waren in der Regel leicht bis mittelschwer in der Ausprägung und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. Das einzige schwere UE, welches statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm vorkam, war Anämie. Anämie ist eine unter Therapie mit Olaparib häufig auftretende Nebenwirkung, weswegen die regelmäßige Kontrolle des gesamten Blutbilds in die Fachinformation aufgenommen wurde. Das SUE Brustkrebs der Frau trat im Placebo-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Olaparib-Arm. Die unter Therapie mit Olaparib auftretenden UE sind bekannte Nebenwirkungen von Krebstherapien, mit deren Behandlung Gynäkologen und Onkologen mit langjähriger Erfahrung gut vertraut sind.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)	55/260 (21,2)	NE	27/131 (20,6)	NE	HR: 0,95 [0,60;1,53]; 0,8903	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
Rezidive						
Rezidivrate	71/213 (33,3)	NC	72/107 (67,3)	NC	RR: 0,50 [0,39;0,62]; <0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
RFS	73/213 (34,3)	NE	73/107 (68,2)	16,6	HR: 0,35 [0,25;0,49]; <0,0001	
Progressionsfreies Überleben						
PFS	102/260 (39,2)	NE	96/131 (73,3)	13,8	HR: 0,30 [0,23;0,41]; <0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
PFS2	69/260 (26,5)	NE	52/131 (39,7)	41,9	HR: 0,50 [0,35;0,72]; 0,0002	
Zeit bis zur Folgetherapie						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	99/260 (38,1)	51,8	94/131 (71,8)	15,1	HR: 0,30 [0,22;0,40]; <0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)	77/260 (29,6)	NE	65/131 (49,6)	40,7	HR: 0,45 [0,32;0,63]; <0,0001	
Patientenberichtete Morbidität						
EQ-5D VAS						Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung	140/260 (53,8)	18,4	79/131 (60,3)	15,6	HR: 0,99 [0,75;1,31]; 0,8882	
Zeit bis zur Verbesserung	125/260 (48,1)	8,3	49/131 (37,4)	27,9	HR: 1,48 [1,07;2,08]; 0,0242	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	237	MW (SE) 1,85 (0,66)	127	MW (SE) 2,06 (0,95)	MWD: -0,21 [-2,49;2,07]; 0,8540	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-O und TOI							
FACT-O							
Zeit bis zur Verschlechterung	113/260 (43,5)	36,8	53/131 (40,5)	41,5	HR: 1,19 [0,87;1,67]; 0,2741	Kein Zusatznutzen	
Zeit bis zur Verbesserung	74/260 (28,5)	NE	28/131 (21,4)	NE	HR: 1,13 [0,74;1,78]; 0,5346		
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	238	MW (SE) - 0,56 (0,73)	124	MW (SE) 2,11 (1,06)	MWD: -2,67 [-5,20;-0,14]; 0,0384		
TOI							
Zeit bis zur Verschlechterung	123/260 (47,3)	30,4	54/131 (41,2)	41,5	HR: 1,37 [0,9999;1,90]; 0,0609		
Zeit bis zur Verbesserung	85/260 (32,7)	NE	41/131 (31,3)	NE	HR: 0,93 [0,64;1,36] 0,6951		
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	237	MW (SE) 0,30 (0,52)	125	MW (SE) 3,30 (0,74)	MWD: -3,00 [-4,78;-1,22]; 0,0010		
Sicherheit							
UE	256/260 (98,5)	0,1	120/130 (92,3)	0,3	HR: 1,70 [1,37;2,12]; <0,0001	Kein Zusatznutzen	
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2)	154/260 (59,2)	0,5	96/130 (73,8)	0,5	HR: 0,81 [0,63;1,05]; 0,1052		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	102/260 (39,2)	42,1	24/130 (18,5)	NE	HR: 2,30 [1,50;3,68]; 0,0002		
SUE	54/260 (20,8)	NE	16/130 (12,3)	NE	HR: 1,58 [0,93;2,87]; 0,0989		
Therapieabbruch aufgrund von UE	30/260 (11,5)	NE	3/130 (2,3)	NE	HR: 4,86 [1,73;20,30]; 0,0044		
UE, die zum Tod führen	0/260	NE	0/130	NE	HR: NC [NC;NC]; NC		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Datenschnitt: 17.05.2018.						
Verschlechterung bzw. Verbesserung: Abnahme bzw. Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 15 Punkte (FACT-O), mindestens 10 Punkte (TOI) bzw. mindestens 7 Punkte (EQ-5D VAS).						
Analyse-Set für OS, PFS, PFS2, TFST, TSST, EQ-5D VAS, FACT-O und TOI: FAS.						
Analyse-Set für Rezidivrate und RFS: Teilpopulation des FAS, Patientinnen, welche zu Baseline tumorfrei waren (entspricht dem vollständigen Ansprechen (CR) zu Studienbeginn; 81,8% des FAS).						
Analyse-Set Sicherheit: Safety-Analysis-Set.						
Analyse der Wirksamkeitsendpunkte (ausgenommen Rezidive) und der patientenberichteten Endpunkte:						
Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platinbasierte Chemotherapie (klinisch vollständiges Ansprechen versus partielles Ansprechen). Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur. Das Modell beinhaltet Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite, der Baseline-Wert als Kovariate und die Interaktion aus Baseline-Wert und Visite. Feste Effekte sind Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite.						
Analyse der Rezidive:						
Das RR wurde unter Verwendung eines Log-Binomial-Modells und das dazugehörige 95%-KI mittels Profil-Likelihood berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Likelihood-Ratio-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer unstratifizierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur.						
Analyse der Sicherheit:						
Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer adjustierten Cox-Regression berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigte Stratifizierungsvariable war Ansprechen auf die vorangegangene Platinbasierte Chemotherapie (klinisch vollständiges Ansprechen versus partielles Ansprechen).						
CR: Vollständiges Ansprechen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, EQ-5D: EuroQoL(European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FACT-O: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, RFS: Rezidivfreies Überleben, RR: Relatives Risiko, SE: Standardfehler, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TOI: Trial Outcome Index, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus						

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib wurde die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie SOLO1 herangezogen (Evidenzstufe 1b).

Olaparib zeigte zum Zeitpunkt des primären Datenschnittes mit noch unreifen Daten erwartungsgemäß keinen Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo. Es kann daher noch keine abschließende Aussage gemacht werden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zVT somit **nicht belegt**.

Die Primärtherapie des Ovarialkarzinoms verfolgt einen kurativen Ansatz. Dabei besteht die Primärtherapie für die fortgeschrittenen Stadien aus zwei Schritten: der initialen zytorreduktiven Operation folgt eine systemische Therapie. Das Ziel ist hierbei, die Tumorfreiheit der Patientin zu erreichen und so die bestmögliche Ausgangslage für die dauerhafte Rezidivfreiheit bzw. zumindest für ein längeres Überleben zu gewährleisten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gegenwärtige Primärtherapie führt bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zur Tumorfreiheit und somit zu einer klinischen Remission. Auch wenn nach Abschluss der Primärtherapie nicht für alle Patientinnen eine dauerhafte Rezidivfreiheit erreicht werden kann, ist die Kuration die grundlegende Zielsetzung dieser therapeutischen Schritte. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet für die Patientin, dass der Versuch der Heilung gescheitert ist. Für das rezidierte Ovarialkarzinom besteht lediglich eine palliative Therapieintention. Es handelt sich nun um eine nicht mehr heilbare Erkrankung, die in der Regel zum Tode führt. Daher ist das essentielle Ziel der Olaparib-Therapie als neue Behandlungsoption nachfolgend zu Operation und Platin-haltiger Chemotherapie die Vermeidung von Rezidiven. Denn nur bei Rezidivfreiheit besteht für die Patientin weiterhin die Chance auf eine Kuration.

Bei jenen Patientinnen, die nach Abschluss der kurativ intendierten Primärtherapie tumorfrei waren (entspricht dem vollständigen Ansprechen zu Studienbeginn; 81,8% der Gesamtpopulation), reduzierte die Olaparib-Erhaltungstherapie die Anzahl der Rezidive um mehr als die Hälfte. Das Scheitern des Heilversuchs konnte somit für die Mehrheit der Patientinnen vermieden werden. Der signifikante und klinisch relevante Vorteil konnte auch für RFS gezeigt werden. Für die Endpunktkategorie Rezidive zeigt sich für Olaparib somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Das progressionsfreie Überleben (PFS und PFS2) konnte unter Olaparib ebenfalls statistisch signifikant verbessert werden. Die Patientinnen können unmittelbar einen deutlich längeren Zeitraum erfahren, in dem ihre Krankheit kontrolliert ist und in dem sie sich nicht akut um den Progress, den eigenen Tod oder die Belastungen durch die Nebenwirkungen der folgenden Chemotherapie sorgen müssen. Für die Endpunkte PFS und PFS2 wird ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Durch die Therapie mit Olaparib konnte auch die Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie im Vergleich zur zVT statistisch signifikant verlängert werden. Für diese Endpunkte wird ebenfalls ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet, da durch die Verzögerung der Initiierung der Folgetherapie, welche in der Regel im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Chemotherapie ist, die damit verbundenen schwerwiegenden Nebenwirkungen ebenfalls verzögert werden. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist unter Olaparib länger als die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie unter Placebo. Dies lässt vermuten, dass die Patientinnen im Olaparib-Arm insgesamt weniger Chemotherapie erhalten.

Für die patientenberichtete Morbidität ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** zugunsten von Olaparib, der sich durch die bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere durch eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen, begründet.

Die Ergebnisse zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterstreichen die hinsichtlich der Mortalität und Morbidität gezeigten Vorteile. Es ist bemerkenswert, dass die Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Olaparib-Erhaltungstherapie keinen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung und folglich weniger Nebenwirkungen erfahren. Insgesamt traten unter Olaparib im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die jedoch zum Großteil leicht bis mittelschwer waren und von erfahrenen Gynäkologen/Onkologen gut behandelbar waren. Unter Betrachtung der mit Placebo vergleichbaren Lebensqualität ergibt sich für den Endpunkt Sicherheit **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT.

Fazit

In der SOLO1 Studie wurde gezeigt, dass eine Behandlung mit Olaparib hinsichtlich der Therapieziele in der vorliegenden Indikation statistisch signifikante, klinisch- und patientenrelevante Vorteile gegenüber der zVT bietet. Olaparib stellt für die Patientinnen eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption dar.

Bei den Patientinnen, die nach Abschluss der Primärtherapie tumorfrei waren, erzielte Olaparib im Vergleich zur zVT eine statistisch signifikante und klinisch hochrelevante Reduktion von Rezidiven. Zudem zeigte Olaparib eine statistisch signifikante Verlängerung der rezidivfreien Zeit, wodurch der Übergang von einer kurativen zu einer rezidivierten, nicht mehr heilbaren Erkrankung zumindest hinausgezögert wird.

Des Weiteren zeigte Olaparib für die Gesamtpopulation der Patientinnen eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit sowie der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie. Diese Ergebnisse sind von sehr großer klinischer Relevanz. Erstmalig seit Einführung der Standard-Primärtherapie konnten die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte in der Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms derart bedeutsam verbessert werden. Weiterhin wurden unter Olaparib Vorteile hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der patientenberichteten Morbidität beobachtet. Durch die Olaparib-Erhaltungstherapie traten im Vergleich zur zVT häufiger Nebenwirkungen auf, die sich jedoch nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen auswirkten.

Insgesamt konnte für Olaparib eine nachhaltige und gegenüber der zVT **bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens** gezeigt werden. Es ergibt sich somit in der **Gesamtabwägung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Olaparib im Vergleich zur zVT.

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

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

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

Die Zielpopulation für Olaparib umfasst alle erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

Das Ovarialkarzinom ist eine seltene Erkrankung. In Deutschland stellte es im Jahr 2014 mit 7.250 Neuerkrankungsfällen die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar. Mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 41% und einem Anteil von 5,3% an den jährlich durch Krebs verursachten Sterbefällen bei Frauen, zählt es zu den aggressivsten Tumoren. Die Erkrankungsraten steigen mit fortschreitendem Alter kontinuierlich an, wobei das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei 70 Jahren liegt. Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation sind bei Erstdiagnose deutlich jünger. Wegen unspezifischer Symptome im Frühstadium sowie fehlender Früherkennungsmöglichkeiten, wird die Erkrankung bei ca. 75% aller Patientinnen in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Erbliche Faktoren spielen bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine entscheidende Rolle. Eine Mutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens geht mit einer 5- bis zu 20-fachen Erhöhung des Risikos einher, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken.

Die Klassifizierung der Ovarialkarzinome wird anhand von Tumorstadien, der Histologie sowie Tumorgraden vorgenommen. Bei der Erstdiagnose beschreiben die Tumorstadien die Ausbreitung des malignen Gewebes innerhalb des Körpers. Stadium III beschreibt die Ausbreitung des Tumors ins obere Abdomen oder die retroperitonealen Lymphknoten. Im Stadium IV sind weiter entfernte Organe, wie der Pleuraraum oder Leber-/Milzgewebe befallen. Insgesamt sind etwa 90% aller Ovarialtumoren epithelialen Ursprungs. Weiterhin wird bei epithelialen Tumoren entsprechend des Differenzierungsgrades zwischen high-grade und low-grade Tumoren unterschieden. Die Ersteren bestehen aus hochgradig pathologisch veränderten Zellen mit ausgeprägter proliferativer Aktivität und gehen mit einer schlechteren Krankheitsprognose einher.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als prognostische Faktoren für einen günstigen Krankheitsverlauf gelten ein jüngeres Alter bei Diagnose, guter Allgemeinzustand, Normalgewicht, ein geringes Tumolvolumen vor Resektion, kein makroskopisch sichtbarer Resttumor nach Resektion, ein anderer Zelltyp als muzinös oder klarzellig und das Nichtvorliegen eines Aszites. Bereits unter den heutigen Standardtherapien werden bis zu 25% Langzeitüberlebende berichtet, welche länger als zehn Jahre nach der Erstdiagnose leben. Eine eindeutige Identifikation dieser Patientinnen bei der Erstdiagnose ist derzeit nicht möglich.

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

Die derzeitige Standardtherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus einer primären Debulking-Operation mit anschließender Platin-haltiger Chemotherapie und verfolgt einen kurativen Therapieansatz.

Das Ziel der aufwändigen Operation ist die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen. Der Ausgang der Operation bestimmt wesentlich über die Prognose des Krankheitsverlaufs, da eine makroskopische Komplettresektion mit einem längeren Überleben assoziiert ist. Im Anschluss an die Primäroperation wird eine Platin-haltige Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) eingeleitet, da trotz der Operation Tumorzellen verbleiben können. Zusätzlich kann Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie gegeben werden. Trotz der umfassenden Primärtherapie wird in den ersten drei Jahren bei etwa 70% der Patientinnen ein Rezidiv diagnostiziert. Ein rezidiertes Ovarialkarzinom ist nach dem gegenwärtigen medizinischen Kenntnisstand unheilbar und führt in der Regel zum Tod. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet für die Patientin, dass der Versuch der Heilung durch die Primärtherapie gescheitert ist.

Seit der Einführung der oben beschriebenen Primärtherapie konnten bisher keine Therapieverbesserungen erreicht werden. Bei der Betrachtung der aktuellen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten besteht für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ein hoher Bedarf an neuen und hochspezifischen Therapieoptionen, die durch den zielgerichteten Wirkmechanismus

- bei tumorfreien Patientinnen effektiver das Auftreten eines Rezidivs vermeiden bzw. die Zeit bis zum Rezidiv verlängern und somit die Tumorfreiheit aufrechterhalten sowie den Übergang in die palliative Therapiesituation verhindern können;
- die Zeit bis zum Progress verlängern und somit die Krankheit besser kontrollieren;
- ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität aufweisen;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- die eine gute Lebensqualität erhalten können.

Mit Olaparib steht nun eine gezielte, wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung, die eine klinisch relevante Vermeidung von Rezidiven ermöglicht sowie die rezidivfreie Zeit verlängert. Dies bedeutet, dass das Scheitern des Heilversuchs und der Übergang von einer kurativen zu einer palliativen Therapiesituation für einen erheblichen Anteil an Patientinnen durch die Olaparib-Therapie verhindert werden. Darüber hinaus wird unter Olaparib das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung vermieden bzw. hinausgezögert.

Die effektive Olaparib-Therapie nachfolgend zu Operation und Platin-haltiger Chemotherapie eröffnet somit eine Möglichkeit der besseren Krankheitskontrolle bzw. der Verlängerung der Rezidivfreiheit bei Erhalt der Lebensqualität. Für die Patientinnen, die nach optimaler Durchführung der Primärtherapie unter Olaparib weiterhin rezidivfrei bleiben, wird die Chance auf Heilung aufrechterhalten.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms	70-325
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms	Erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	70-325
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms	82.754,98 € (14,30 €+82.740,68 €)	5.792.848,60 € - 26.895.368,50 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
5.792.848,60 €
-
26.895.368,50 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	82.754,98 €	5.792.848,60 € - 26.895.368,50 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
5.792.848,60 €
-
26.895.368,50 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	Nicht bezifferbar	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 300 mg (zwei 150 mg Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg.

Patientinnen können die Behandlung fortführen bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach 2 Jahren, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden. Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist eine Therapieunterbrechung oder eine Dosisreduktion möglich.

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Bei Auftreten von neuen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen 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 Patienten entsprechend behandelt werden.

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Die Wirksamkeit von Lynparza kann erheblich reduziert sein.