

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Behandlung 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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	51
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	64
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	68
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	69
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO 2014.....	14
Tabelle 3-2: Zusammenfassung des Gradings der epithelialen Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014	16
Tabelle 3-3: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation	24
Tabelle 3-4: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-13: 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).....	45
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	46
Tabelle 3-15: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	59
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	64
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2013-2014, je 100.000	12
Abbildung 2: Histologische Klassifizierung des Ovarialkarzinoms	15
Abbildung 3: Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinom.....	17
Abbildung 4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated Serine/Threonine Kinase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BARD1	BRCA1 Associated RING Domain 1
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
BRIP1	BRCA1 Interacting Protein C-Terminal Helicase 1
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP1A2, CYP3A
DDD	Defined Daily Dose
DHPC	Dear Healthcare Professional Communication
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EOC	Epitheliales Ovarialkarzinom (Epithelial Ovarian Cancer)
EPAR	European Public Assessment Report
ESGO	European Society of Gynecological Oncology
EU	Europäische Union
EURD-Liste	European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission List
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
FTC	Eileiterkarzinom (Fallopian Tube Cancer)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation (germline BRCA)
GenDG	Gendiagnostikgesetz

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 1-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion 1)
MATE2K	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 2-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion 2 – Kidney)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MRE11A	DNA Reparatur Protein MRE11A
NBS1	Nibrin
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3 (Organic Anion Transporter 3)
OATP1B1	Organo-Anion-Transporter Polypeptid B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide B1)
OCT1/OCT2	Organo-Kation-Transporter 1 und 2 (Organic Cation Transporters 1 and 2)
OP	Operation
PALB2	Partner And Localizer of BRCA2
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report
P-gp	P-Glykoprotein
PPC	Primäres Peritonealkarzinom (Primary Peritoneal Cancer)
PT	Preferred Term
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms
RAD50,51C,51D	DNA Reparatur Protein RAD50, RAD51C, RAD51D
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)

Abkürzung	Bedeutung
TNM	Tumour Node Metastasis
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (<u>Union internationale contre le cancer</u>)
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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.

Olaparib (Lynparza®) wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)-Stadien III und IV) Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1/2-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom angewendet, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ergibt sich aus dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [2]: *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).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-009) mit dem G-BA fand am 14.03.2019 statt. Im Rahmen dieser Beratung wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib *Beobachtendes Abwarten* als zVT bestimmt [2]. 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 [3].

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.

Die Angaben in diesem Abschnitt wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA, sowie der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels entnommen.

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: Juni 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-009, Olaparib zur Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-033, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen / rezidierten 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 3.0 – Januar 2019) 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]. Daher werden in diesem Dossier unter dem Begriff Ovarialkarzinom in der Regel alle drei Entitäten subsumiert.

Das Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) ist eine seltene, bösartige Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane. In Deutschland stellte das Ovarialkarzinom mit 7.250 Neuerkrankungsfällen (3,2% aller bösartigen Krebsneuerkrankungen) im Jahr 2014 die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar [4]. Mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 41% und einem Anteil von 5,3% an den jährlich durch Krebs verursachten Sterbefällen bei Frauen, zählt das Ovarialkarzinom zu den Krebserkrankungen mit eher schlechterer Prognose. Die Erkrankungsraten steigen mit fortschreitendem Alter kontinuierlich an, wobei das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei 70 Jahren liegt (vgl. Abbildung 1) [4]. In etwas weniger als 20% der Fälle wird die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert [5], wobei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation bei Erstdiagnose deutlich jünger sind [6]. Generell geht ein hohes Erkrankungsalter mit einer schlechteren Prognose einher [7, 8].

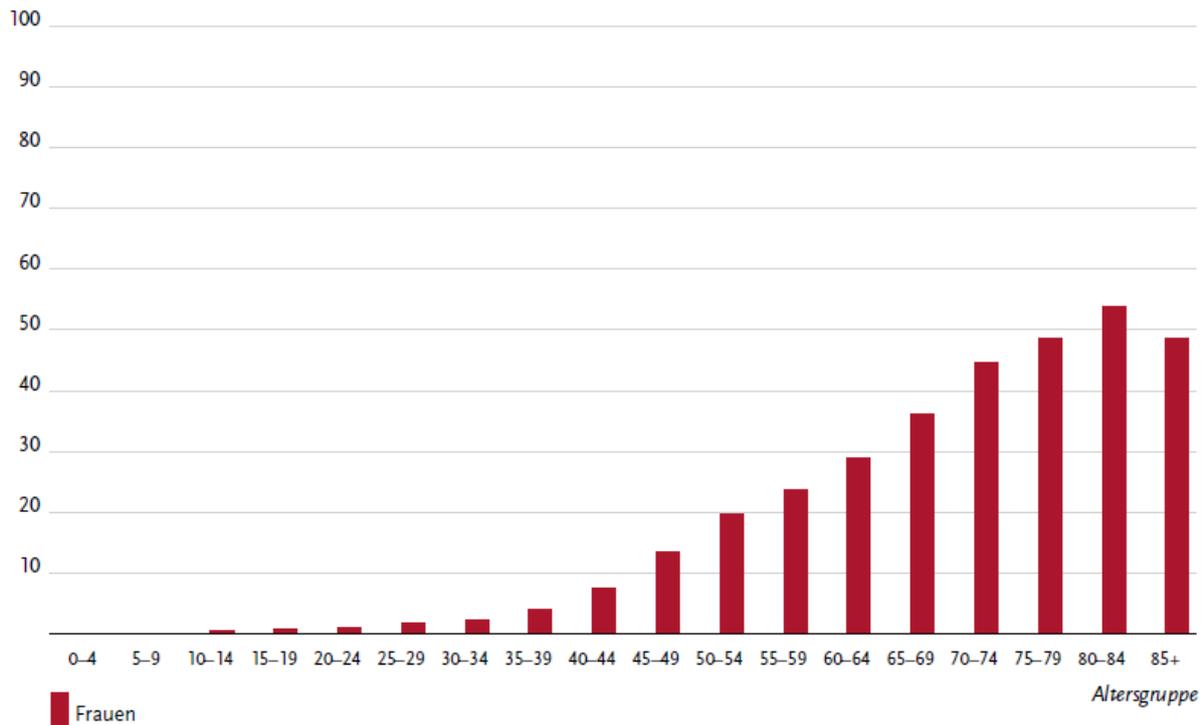


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsdaten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2013-2014, je 100.000

Quelle: [4]

Das Ovarialkarzinom verursacht bei Betroffenen zunächst meist keine oder nur sehr unspezifische Symptome bzw. Beschwerden, die oft nicht in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung gesehen werden [3, 9, 10]. Ausgehend von den Ovarien, den Eileitern oder dem Peritoneum breitet sich der Tumor innerhalb des kleinen Beckens, des oberen Abdomens und schlussendlich in der gesamten Bauchhöhle aus [1]. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können zunächst direkt angrenzende Organe wie Harnblase oder Darm infiltriert werden, oder aber die Tumorzellen lösen sich vom primären Tumor ab und werden durch die Peritonealflüssigkeit durch das Peritoneum transportiert und verbreiten sich innerhalb der Bauchhöhle [1, 11]. Infiltrationen anderer Organe wie Milz, Leber oder Pankreas sowie häufig auch Aszites und/oder eine Zunahme des abdominalen Umfangs kommen im fortgeschrittenen Stadium ebenfalls vor [1, 12]. Die betroffenen Frauen leiden in der Folge an uncharakteristischen 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 [9, 12, 13]. Zusätzlich können Blasenauslassobstruktionen und Darmblockaden auftreten. Bei Ausbreitung der Erkrankung über das Zwerchfell mit pleuralen Ergüssen treten auch Dyspnoe und andere respiratorische Beschwerden auf [10, 13]. Die unspezifischen Beschwerden oder initialen Krankheitssymptome werden oft nicht rechtzeitig in Verbindung mit einer Tumorerkrankung gebracht. So verstreicht Zeit, Patientinnen konsultieren häufig erst

verschiedene Ärzte, bis ein Verdacht auf ein Ovarialkarzinom entsteht und sie zur Abklärung in eine Klinik überwiesen werden. Bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom erfolgt in der Klinik eine genaue Anamnese (Symptome, Familie und genetisches Risiko, Reproduktion, Vor- und Begleiterkrankungen), körperliche Untersuchung sowie umfangreiche Diagnostik mit gynäkologischer Untersuchung, Ultraschall, bildgebenden Untersuchungen, Laboruntersuchungen und ggf. Gewebeentnahme. Auf Basis aller Ergebnisse erfolgt eine Formulierung einer Diagnose bzw. vorläufigen Diagnose sowie des vorläufigen Krankheitsstadiums und dem Festlegen der Behandlungsstrategie, die sowohl das operative Vorgehen als auch schon die nachfolgende systemische Primärtherapie berücksichtigt. Erst nach der Operation liegen der vollständige Befund mit histologisch gesicherter Diagnose eines Ovarialkarzinoms und dem finalen Krankheitsstadium vor [9, 12, 13].

Nicht nur wegen fehlender oder unspezifischer Symptome, sondern auch aufgrund der Tatsache, dass bisher keine effektiven Früherkennungsmöglichkeiten für das Ovarialkarzinom vorhanden sind, wird die Erkrankung bei ca. 75% aller Patientinnen erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [1, 3, 9].

Risikofaktoren

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, 9, 14, 15]. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms sind Asbest- und Talkumpudereexposition, eine Endometriose-Vorerkrankung, ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI), sowie Ovarialzysten [16-25]. Auch Faktoren, die die Ovulation verlängern, führen ebenso zur Risikoerhöhung, wohingegen Faktoren, die die Ovulation unterdrücken, wie Schwangerschaft, Sterilisation, die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie eine Hysterektomie, Tubektomie oder Ovarektomie das Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms verringern [1, 3, 9, 26-29].

Mittels molekulargenetischer Untersuchungen wurden in den letzten Jahren zahlreiche Risikogene für das erbliche Ovarialkarzinom identifiziert. Unter diesen wurden u. a. BRCA1, BRCA2, RAD50, RAD51C, RAD51D, PALB2, CHEK2, MRE11A, BARD1, BRIP1, NBS1 oder ATM als Risikogene klassifiziert [30, 31], 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 [32]. Patientinnen mit einer Mutation des RAD51C- oder RAD51D-Gens weisen ein 1,5 bis 5-fach erhöhtes Risiko auf, im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Eine Mutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens geht mit einer 5- bis zu 20-fachen Erhöhung des Risikos, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, einher [33]. 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, 33, 34]. Für Trägerinnen einer BRCA2-Mutation liegt das Risiko bei 11-22% und damit im Vergleich zu BRCA1 niedriger [1, 33, 34].

Tumorstadien, Histologie und Grading

Das Ovarialkarzinom wird anhand von Tumorstadien, der Histologie sowie Tumorgraden klassifiziert. Die Tumorstadien beschreiben die Ausbreitung des malignen Gewebes innerhalb des Körpers. Tumorstadien werden unter anderem nach der TNM-Klassifikation [35] und der inhaltlich sehr ähnlichen FIGO-Stadieneinteilung definiert [36]. 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 Abdomen außerhalb des kleinen Beckens oder die retroperitonealen Lymphknoten. Weiter entfernte Organe, inklusive des Pleuraraumes oder des Leber-/Milzgewebes sind im Stadium IV befallen [36, 37]. Im vorliegenden Dossier wird die FIGO-Stadieneinteilung verwendet (siehe Tabelle 3-1).

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)	
Quelle: Modifiziert nach [37]		
LK: Lymphknoten, OP: Operation		

Beim Ovarialkarzinom werden drei histologische Typen anhand der anatomischen Lokalisation im Ovar unterschieden: Tumoren der Epitheloberflächen, Keimzelltumoren und Karzinome von Stromazellen (Abbildung 2) [9].

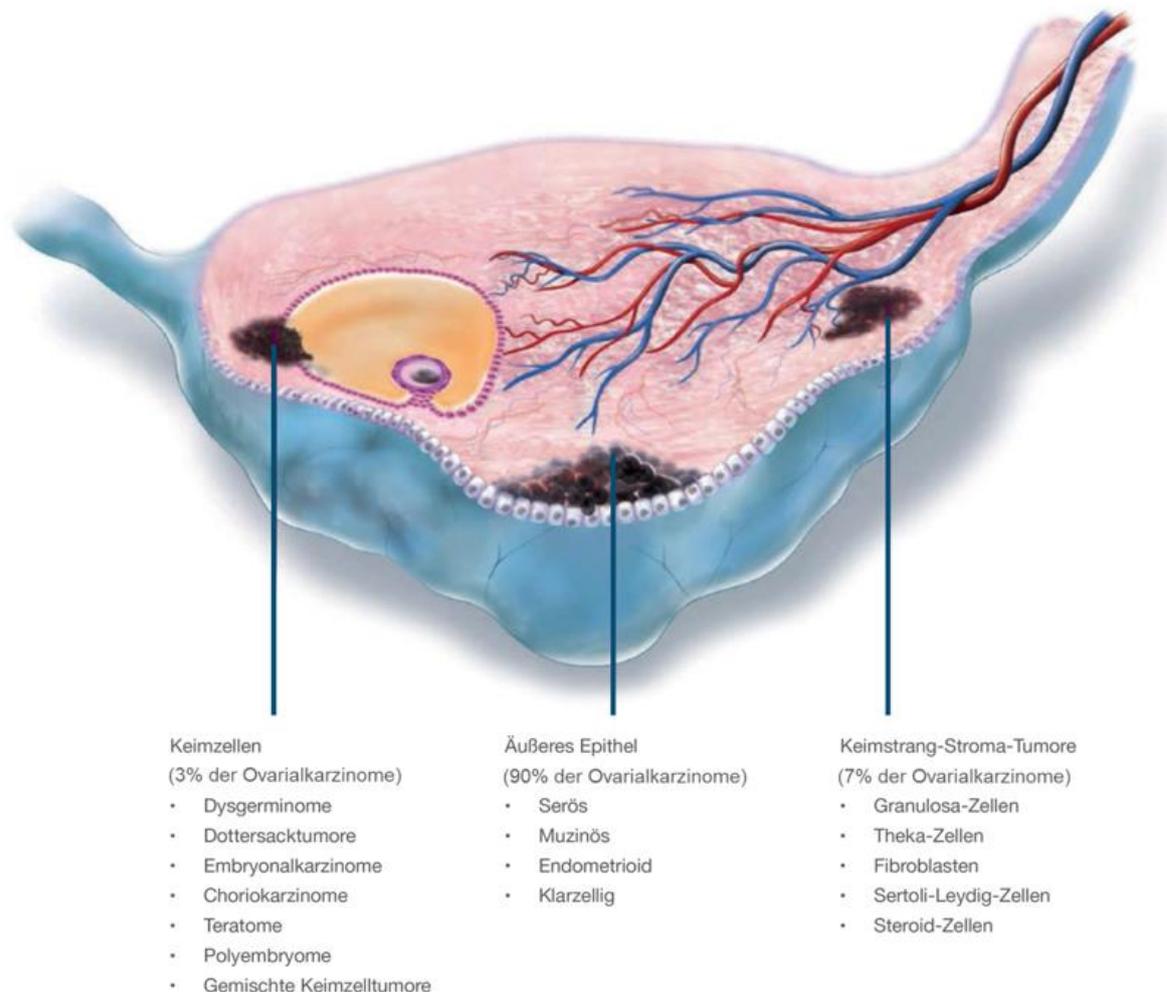


Abbildung 2: Histologische Klassifizierung des Ovarialkarzinoms

Histologische Darstellung verschiedener Unterformen des Ovarialkarzinoms.

Insgesamt sind etwa 90% aller Ovarialtumoren epithelialen Ursprungs. Weiterhin werden epitheliale Tumoren abhängig vom Ausgangsepithel weiter histologisch unterteilt in seröse, muzinöse, endometrioiden und klarzellige Ovarialtumoren (sowie weitere weniger häufigere histologische Typen) [38].

Epitheliale Ovarialtumoren zeigen unterschiedliche Tendenzen für das invasive Wachstum und werden wie auch andere Tumoren in benigne (gutartige), Borderline- und maligne Tumoren unterteilt. Während benigne Tumoren gut differenzierte Zellen aufweisen und nicht invasiv wachsen, sind Borderline-Tumoren nicht-invasiv wachsende Tumoren mit atypischer

Zellproliferation. Diese zeigen mehr Tendenzen für eine weitere Entartung als benigne Tumoren und weniger als invasive Karzinome [1, 10, 39].

Bei serösen, endometrioiden und klarzelligen epithelialen Ovarialkarzinomen erfolgt eine weitere histologische Einteilung entsprechend des Gradings (siehe Tabelle 3-2). Die Bestimmung des Differenzierungsgrades eines Tumors erfolgt anhand drei morphologischer Merkmale (Wuchsmuster, Mitoseaktivität, Merkmale des Zellkerns) und eine daraus resultierende Punktzahl bestimmt das Grading in G1, G2 oder G3. Das Grading erlaubt Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors und ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor [1, 40].

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

Histologie	Grading			Erklärung/Bemerkung
Serös	Low-grade (G1)	-	High-grade (G3)	
Muzinös	-	-	-	Kein einheitliches Grading
Seromuzinös	-	-	-	
Endometrioid	G1	G2	G3	Analog dem Endometrium
Klarzellig	-	-	G3	Werden immer als G3 klassifiziert
Quelle: [1]. WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Seröse Tumoren werden in high-grade (G3) und low-grade (G1) Karzinome eingeteilt und stellen damit zwei verschiedene Tumorentitäten dar [10, 41]. Low-grade seröse Karzinome weisen eine geringe proliferative Aktivität auf, wohingegen high-grade seröse Karzinome aus hochgradig pathologisch veränderten Zellen mit ausgeprägter proliferativer Aktivität bestehen. High-grade seröse Karzinome werden meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, sind mit ca. 90% der häufigste histologische Typ bei serösen Tumoren und haben eine schlechtere Prognose als low-grade seröse Karzinome [1, 10, 41].

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 Tumoren sind im FIGO-Stadium I-IIA und G1. [5, 10].

Die klarzelligen Tumoren werden immer als G3 klassifiziert, da es hierfür noch kein gut validiertes Gradingssystem gibt [1]. Die Prognose im fortgeschrittenen Stadium der klarzelligen Tumoren ist schlechter als die der serösen Tumoren, da diese Tumoren zur Resistenzbildung gegen die Standardchemotherapeutika tendieren [10].

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst Patientinnen mit high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinomen.

Prognose

Als prognostische Faktoren für einen günstigen Krankheitsverlauf bei einem primären Ovarialkarzinom gelten ein jüngeres Alter bei Diagnose, guter Allgemeinzustand, Normalgewicht, ein geringes Tumolvolumen vor Resektion, ein gut differenzierter Tumor, ein anderer Zelltyp als muzinös oder klarzellig, das Nichtvorliegen eines Aszites, kein Resttumor nach Resektion und ein frühes Tumorstadium [7, 8, 42-45].

Wird das Ovarialkarzinom bei Patientinnen frühzeitig im FIGO-Stadium IA-IC erkannt, besteht eine relativ gute bis sehr gute Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben zwischen 80% und 90%. Bei einem fortgeschrittenen Stadium ist die Prognose zwar deutlich schlechter und mit einer hohen Sterblichkeit verbunden, jedoch erreichen auch im Stadium IV ca. 20% der Patientinnen ein 5-Jahres-Überleben [9, 46].

Von weiterer immenser Bedeutung für die Prognose ist das Ausmaß der Tumorentfernung durch die Primäroperation (siehe Abbildung 3). Eine makroskopische Komplettresektion (kein sichtbarer postoperativer Tumorrest) verlängert das 5-Jahres-Überleben mehr als 2-fach und verbessert deutlich das mediane Gesamtüberleben [1, 47].

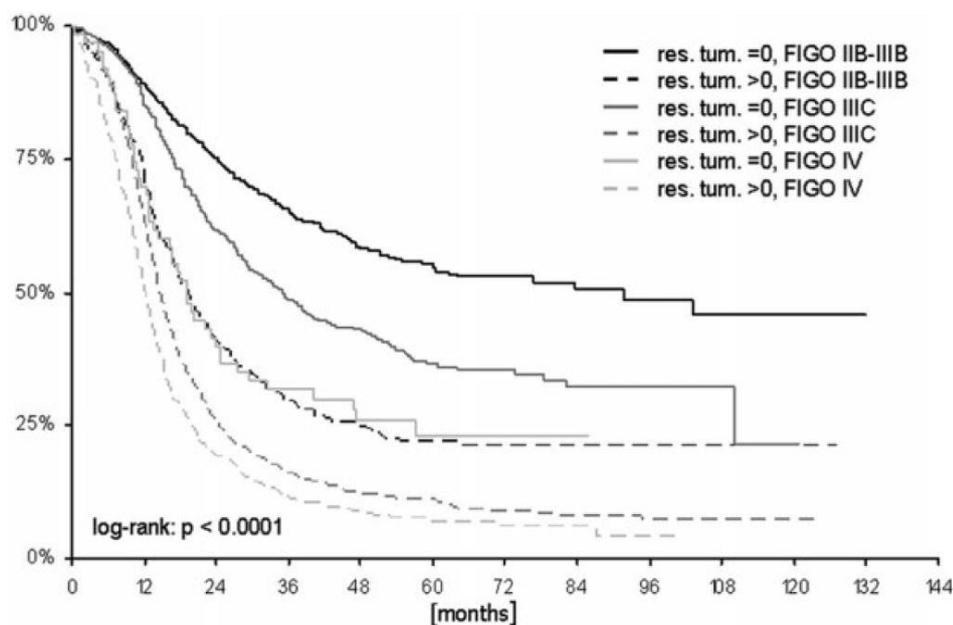


Abbildung 3: Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinom

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von FIGO-Stadium und Ausmaß der Tumorresektion

Quelle: [47]

FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, res. tum.: postoperativer Tumorrest

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 [47-49].

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.

Intention der Primärtherapie

Die Primärtherapie des Ovarialkarzinoms verfolgt einen kurativen Ansatz [50]. Dabei besteht die Primärtherapie für die fortgeschrittenen Stadien aus zwei Schritten: der initialen zytoreduktiven Operation folgt eine systemische Therapie. Das Ziel ist hierbei die Tumorfreiheit der Patientin zu gewährleisten.

Bei optimaler Durchführung von Operation und Platin-haltiger Chemotherapie erreicht die Mehrheit der Patientinnen ein vollständiges Ansprechen [51, 52] und gilt somit als tumorfrei. Auch wenn die dauerhafte Rezidivfreiheit nicht für alle Patientinnen erreicht werden kann, ist diese dennoch die grundlegende Zielsetzung dieser therapeutischen Schritte [53]. Trotz der umfassenden Primärtherapie wird in den ersten drei Jahren bei etwa 70% der Patientinnen ein Rezidiv diagnostiziert [10], während diese in den folgenden Jahren nur noch vereinzelt auftreten [47]. Für das rezidierte Ovarialkarzinom besteht lediglich eine palliative Therapieintention [1]. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet für die Patientin, dass der Versuch der Heilung gescheitert ist. Es handelt sich nun um eine nicht mehr heilbare Erkrankung, die in der Regel zum Tode führt [54, 55]. Die Aussicht auf ein Langzeitüberleben sinkt für rezidierte Patientinnen drastisch [56, 57]. Nach dem ersten Rezidiv beträgt das mediane Überleben lediglich 17,6 Monate [58]. Ein Rezidiv ist somit in der vorliegenden Indikation ein Ereignis von hoher und direkter Patientenrelevanz.

Therapieverlauf

Die derzeitige Standardtherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus einer primären Debulking-Operation mit anschließender Platin-haltiger Chemotherapie. Ein alternatives Vorgehen ist die Gabe einer neoadjuvanten Platin-haltigen Chemotherapie, einer Intervalloperation und nachfolgender postoperativer Platin-haltiger Chemotherapie. Dieses Vorgehen wird in Deutschland jedoch seltener als die primäre Operation mit nachfolgender Chemotherapie gewählt. Laut aktueller Leitlinie wird anhand von vier Phase-III-Studien eine klare Empfehlung für die primäre Debulking-Operation gegeben und eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Intervall-Operation und postoperativer Chemotherapie abgelehnt [1].

Das Ziel dieser aufwändigen, mehrstündigen und für die Patientin belastenden Operation ist die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen. Die 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

(Omentum majus) und häufig Lymphknoten und unter Umständen der Blinddarm entfernt. Darmeingriffe sind bei mehr als der Hälfte der Betroffenen notwendig, manchmal auch mit Anlage eines künstlichen Darmausgangs. Eine Resektion des befallenen Peritoneums und Zwerchfellperitoneums sind regelmäßig notwendig, oft müssen auch Teile des viszeralen Peritoneums reseziert werden. Darüber hinaus können multiviszzerale Resektionen, z. B. von Milz, Leber und/oder Pankreas erforderlich sein [1, 59].

Bei allen Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium sollte in jedem Fall nach der Primäroperation eine Platin-haltige Chemotherapie durchgeführt werden, da trotz der Operation Tumorzellen verbleiben können. Die derzeitige Standard-Chemotherapie besteht aus sechs Zyklen Carboplatin (AUC 5)/Paclitaxel (175 mg/m² über drei Stunden intravenös) im Anschluss an die Operation. Zusätzlich kann Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate gegeben werden [1].

Nach Abschluss der Chemotherapie werden die Patientinnen zu regelmäßigen Visiten in die Klinik/Praxis einbestellt und im Rahmen der Nachsorge beobachtet [38, 60]. Die Nachsorgetermine finden in den ersten drei Jahren in der Regel alle drei Monate, in den folgenden zwei Jahren alle sechs Monate und danach jährlich statt [60].

Seit der Einführung der oben beschriebenen Primärtherapie konnten bisher nur geringe Therapieverbesserungen erreicht werden. So ist es lediglich gelungen durch Hinzunahme von Bevacizumab zur Primärtherapie die Zeit bis zum ersten Progress/Rezidiv um wenige Monate zu verlängern [61].

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;
- eine gute Lebensqualität erhalten können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Olaparib

Mit Olaparib steht nun eine gezielte, wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption mit antitumoraler Wirksamkeit zur Verfügung, die ergänzend zur Primärtherapie eine klinisch relevante Vermeidung von Rezidiven ermöglicht sowie die rezidivfreie Zeit verlängert. Dadurch kann das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung vermieden respektive hinausgezögert werden. Die

effektive Therapie mit Olaparib eröffnet somit eine Möglichkeit der besseren Krankheitskontrolle beziehungsweise der Aufrechterhaltung der Tumorfreiheit bei Erhalt der Lebensqualität.

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.

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, werden Ovarialkarzinome, Eileiterkarzinome und Karzinome des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom) einheitlich klassifiziert. Entsprechend fasst auch die deutsche S3-Leitlinie diese Karzinome als eine Tumorentität zusammen [1]. Für die Verteilung der Eileiter- und primären Peritonealkarzinome stehen jedoch keine sicheren Datenquellen zur Verfügung. Da 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 primärem Peritonealkarzinom zählen würden, wird von keiner Unterschätzung der Patientenpopulation ausgegangen. Die im Folgenden aufgeführten Angaben zu epidemiologischen Maßzahlen des Ovarialkarzinoms (ICD-10 C56) werden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) und dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI entnommen [4, 62].

Inzidenz

In Deutschland entfallen 3,2% aller bösartigen Neubildungen und 5,3% aller Krebssterbefälle bei Frauen auf Krebserkrankungen der Eierstöcke (ICD-10 C56) [4]. Das Ovarialkarzinom stellte mit etwa 7.250 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2014 die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar [4, 62]. Im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI wurde für das Jahr 2018 eine Inzidenz des Ovarialkarzinoms von 6.900 Fällen prognostiziert [4]. Zahlen zur Inzidenz im Jahr 2019 liegen nicht vor. Die Erkrankungsraten am Ovarialkarzinom nehmen in Deutschland seit der Jahrtausendwende deutlich ab. Anhand der Daten der letzten fünf verfügbaren Jahre (2010-2014) aus der Datenbank des ZfKD und unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends, wurden die Werte mittels linearer Regression bis zum Jahre 2019 extrapoliert (Formel: $y = -204,4x + 8.313$; $R^2 = 0,9642$) [62]. Hierdurch ergeben sich 6.269 Fälle

für das Jahr 2019. Dies entspricht einer Rate von ca. 0,8 pro 10.000 Einwohner (1,49 pro 10.000 Frauen) bei einem Bevölkerungsstand von derzeit 82.979.100 (42.025.400 Frauen) [63].

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist das mittlere Erkrankungsalter mit 70 Jahren im Vergleich zu anderen Tumorentitäten hoch. Die Altersgruppe mit dem höchsten Erkrankungsrisiko ist die der 80- bis 84-Jährigen mit etwa 5,5 Neuerkrankungen pro Jahr und 10.000 Frauen (Abbildung 1) [4].

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.

Primär wird für die im Folgenden dargestellte Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung auf die aktuelle Auswertung der von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) durchgeführten Studie TR-1 herangezogen [6]. In diese Studie wurden 281 Patientinnen mit primär diagnostiziertem, epithelalem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Die Studie wurde an 20 Zentren in Deutschland durchgeführt und hatte das Ziel, die Prävalenz von Keimbahnveränderungen in BRCA1/2 und anderen das Ovarialkarzinom beeinflussenden Genen in Deutschland zu erheben [32]. Die Studie AGO-TR1 stellt eine umfassende und für Deutschland hoch repräsentative Quelle für den deutschen Versorgungskontext dar.

Neben der Studie AGO-TR-1 wird zudem auf Daten des Qualitätssicherungsprogramms der AGO Organkommission Ovar (Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms; QS-OVAR) zurückgegriffen [64]. Ziel dieses seit 2004 durchgeführten Programms ist die Erfassung und Analyse der in Deutschland angewandten Therapien des Ovarialkarzinoms. Für die Erhebung werden alle Kliniken mit einer gynäkologischen Abteilung in Deutschland angeschrieben und zur (freiwilligen) Teilnahme aufgefordert. Neben der flächendeckenden Erhebung der Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland wird ebenso der Rezidiv- und Überlebensstatus der Patientinnen dokumentiert. Für alle nachfolgenden Berechnungen wurde aufgrund der höchsten Rückmeldungsrate und der Aktualität ausschließlich das Patientenkollektiv aus 2016 herangezogen.

Diese Ableitung der Zielpopulation erfolgt schrittweise analog Abbildung 4.

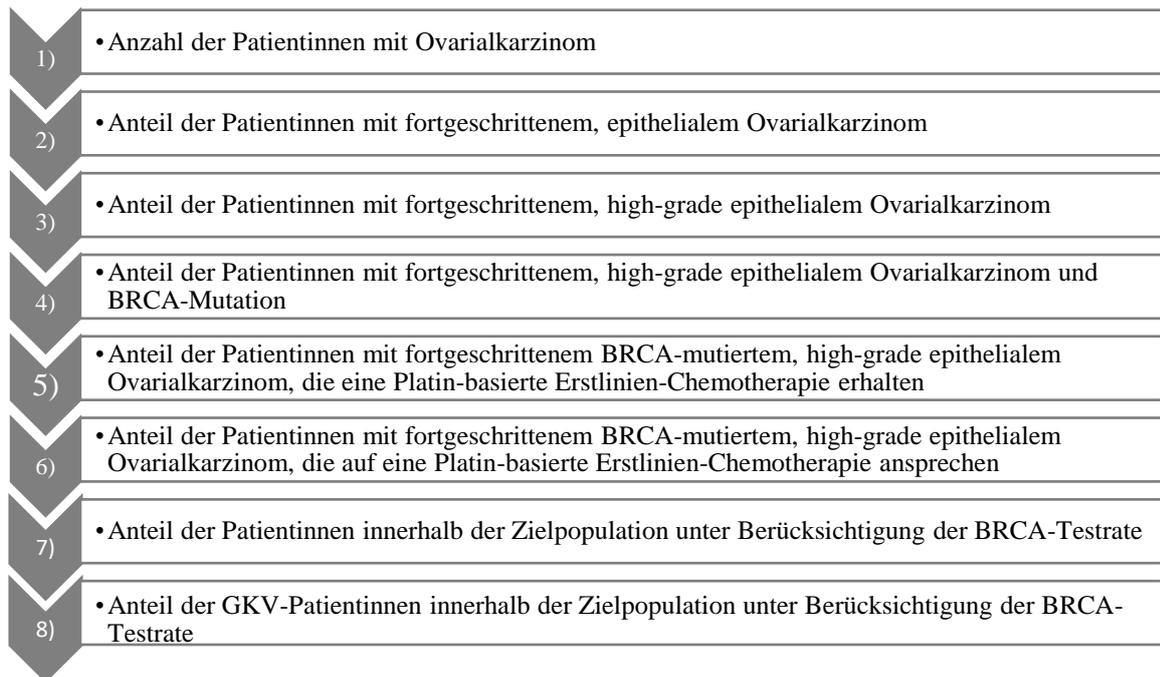


Abbildung 4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

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

1) Anzahl der Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Als Anzahl der Patientinnen mit Ovarialkarzinom wird die für das Jahr 2019 voraberechnete Inzidenz von 6.269 Patientinnen herangezogen.

2) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epitheliale Ovarialkarzinom

Der Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom kann der aktuellen Auswertung der Studie AGO-TR-1 entnommen werden [6]. Bei 231 der insgesamt 281 ausgewerteten Patientinnen (82,21%) mit primärem Ovarialkarzinom lag das Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (FIGO-Stadium III-IV) vor. Ausgehend von einer geschätzten Jahresinzidenz von 6.269 Neuerkrankungen an Ovarialkarzinomen insgesamt im Jahr 2019, ergeben sich somit 5.154 Patientinnen mit fortgeschrittenem, epitheliale Ovarialkarzinom.

3) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom

Bei 201 der 231 Patientinnen (87,01%) in der Studie AGO-TR-1 mit primär diagnostiziertem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wurde das Ovarialkarzinom histologisch den high-grade Tumoren zugeordnet [6]. Bezogen auf die geschätzte Anzahl von 5.154 Patientinnen mit fortgeschrittenem, epitheliale Ovarialkarzinom ergeben sich somit 4.484 Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom.

4) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation

Über die gesamte Population der Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom in der Studie AGO-TR-1 lag der Anteil an Patientinnen mit einer BRCA1/2-Mutation bei 27,86% (56 von 201 Patientinnen) [6]. Bezogen auf die geschätzte Anzahl an 4.484 Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom ergeben sich somit 1.249 Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom und einer BRCA-Mutation.

5) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA-mutiertem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom, die eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie erhalten

Von den 56 Patientinnen mit BRCA-mutiertem, fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom in der Studie AGO-TR-1 erhielten 51 Patientinnen eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie im Anschluss an eine zytoreduktive Operation [6]. Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf den Einsatz von Olaparib als Monotherapie in der Erhaltungstherapie. Patientinnen, die zusätzlich zur Chemotherapie mit Bevacizumab behandelt werden, welches im Anschluss an die Chemotherapie als Monotherapie fortgeführt wird, sind daher nicht für eine Erhaltungstherapie mit Olaparib geeignet. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wird demnach nur der Anteil an Patientinnen betrachtet, der eine Platin-basierte Chemotherapie ohne Bevacizumab erhält. In der Studie AGO-TR-1 erhielten 24 der 51 Patientinnen zusätzlich zur Chemotherapie Bevacizumab. Im Folgenden wird daher für den Einsatz einer Platin-basierten Chemotherapie ohne Bevacizumab im Anschluss an eine zytoreduktive Operation von einem maximalen Anteil von 48,21% (27 von 56 Patientinnen) ausgegangen. Um möglichen Unsicherheiten bei dieser Schätzung Rechnung zu tragen, wird zusätzlich auf den Anteil an Patientinnen mit Bevacizumab in der aktuellen Auswertung der QS-OVAR (Patientenkollektiv 2016) zurückgegriffen [64]. In die aktuelle Auswertung der QS-OVAR gingen 725 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ein. Eine Platin-haltige Chemotherapie mit Bevacizumab im Anschluss an eine zytoreduktive Operation erhielten 391 Patientinnen (53,93%) [64]. Als Mindestanteil für den Einsatz einer Platin-basierten Chemotherapie ohne Bevacizumab wird folglich von einem Anteil von 46,07% ausgegangen.

Bezogen auf die geschätzte Anzahl an 1.249 Patientinnen mit fortgeschrittenem, BRCA-mutiertem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom ergeben sich somit 575-602 Patientinnen mit fortgeschrittenem, BRCA-mutiertem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom, die eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie erhalten und für die Therapie mit Olaparib geeignet sind.

6) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, BRCA-mutiertem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen, die auf eine vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie ansprechen. Gemäß Zulassungsstudie sollten die Patientinnen

die Behandlung mit Olaparib spätestens acht Wochen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Therapie beginnen [65]. In der Studie AGO-TR-1 sprachen alle Patientinnen mit fortgeschrittenem, BRCA-mutiertem, high-grade epitheliale Ovarialkarzinom auf die Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie an [6].

Ableitung der Zielpopulation

Die oben beschriebenen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation werden in Tabelle 3-3 zusammengefasst. Für die Therapie mit Olaparib ergibt sich eine geschätzte Zahl von 575-602 Patientinnen in der Zielpopulation.

Tabelle 3-3: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation

(Teil-)Population (in %)	Schätzzahl Jahresinzidenz ^a	Quelle(n)
1) Geschätzte Jahresinzidenz Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome in Deutschland 2019	6.269	eigene Berechnung ^b
2) Anteil fortgeschrittene, epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome (82,21%)	5.154	[6]
3) Anteil fortgeschrittene, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome (87,01%)	4.484	[6]
4) Anteil fortgeschrittene, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome mit BRCA-Mutation (27,86%)	1.249	[6]
5) Anteil fortgeschrittene BRCA-mutierte, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome, die eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie erhalten ^c (46,07%-48,21%)	575-602	[6, 64]
6) Anteil fortgeschrittene BRCA-mutierte, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen (100%)	575-602	[6]
Anteil der Zielpopulation an der Gesamtheit der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinomen (9,2%-9,6%)		
a: Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen.		
b: Basierend auf einer linearen Extrapolation der Fallzahlen aus den Jahren 2010-2014 des ZfKD des RKI [62].		
c: Da Bevacizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie und anschließend als Monotherapie gegeben wird, sind Patientinnen, die mit Bevacizumab vorbehandelt wurden nicht Teil der Zielpopulation [61].		
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, RKI: Robert-Koch-Institut, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten		

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) im Jahr 2014 bei etwa 20.900 Fällen [4, 66]. Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 liegen nicht vor; das RKI merkt jedoch an, dass die Erkrankungs- und Sterberaten, über die gesamte Erkrankung betrachtet, seit der Jahrtausendwende abnehmen und auch die absoluten Fallzahlen leicht rückläufig sind [4]. Anhand der Daten der letzten fünf verfügbaren Jahre (2010-2014) aus der Datenbank des ZfKD des RKI unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends, kann mittels linearer Regression bis zum Jahr 2019 extrapoliert werden

(Formel: $y = -428,8x + 23.144$; $R^2 = 0,9874$) [4, 67-69]. Hierdurch ergeben sich 18.856 Fälle für das Jahr 2019.

Zur Ermittlung der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation wird auf die Daten der QS-OVAR zurückgegriffen: Wie beschrieben liegt der Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade epitheliales BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen, bei 9,2%-9,6% aller Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom (siehe Tabelle 3-3). Angewandt auf die oben geschätzte 5-Jahres-Prävalenz erhält man für die 5-Jahres-Prävalenz im Anwendungsgebiet 1.735-1.810 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA-mutierten high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen.

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 am Ovarialkarzinom seit der Jahrtausendwende kontinuierlich sinken [4]. 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 Inzidenz um etwa 204 und der 5-Jahres-Prävalenz pro Jahr um etwa 429 Patientinnen wird bis zum Jahr 2024 extrapoliert und wie für das Jahr 2019 als Grundlage für die Bestimmung der Zielpopulation verwendet. Die nachfolgende tabellarische Darstellung stellt die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre dar.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation

2019	2020	2021	2022	2023	2024
Inzidenz					
577-602 ^a	558-582	539-563	520-543	501-523	483-504
Prävalenz					
1.735-1.810	1.695-1.769	1.656-1.728	1.616-1.687	1.577-1.646	1.538-1.604
<p>a: Abweichungen gegenüber den in Tabelle 3-3 beschriebenen Patientenzahlen sind rundungsbedingt. Basierend auf einer linearen Extrapolation der Fallzahlen aus den Jahren 2010-2014 des ZfKD des RKI [62, 66] und einem Anteil der Zielpopulation an der Gesamtheit der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinom von 9,2%-9,6%. Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen. RKI: Robert-Koch-Institut, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p>					

Nur Patientinnen, die eine Platin-basierte Chemotherapie ohne Bevacizumab erhalten, haben nach Abschluss der Therapie die Möglichkeit mit Olaparib behandelt zu werden. Die Entscheidung über eine Erhaltungstherapie mit Olaparib bei einem Ansprechen auf die Platin-basierte Chemotherapie fällt demnach bereits bei der Wahl der Erstlinientherapie. Die Zulassung von Olaparib für Patientinnen mit BRCA-Mutation, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen, ist für den behandelnden Arzt ein Kriterium, welches bei der Wahl der Erstlinientherapie berücksichtigt werden sollte. Es ist anzunehmen, dass der Anteil an Patientinnen, die Bevacizumab in Kombination mit der Erstlinien-Chemotherapie erhalten, durch die Zulassung von Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet abnehmen wird. Es ist daher zu erwarten, dass die hier dargestellten Zahlen zur Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des fortgeschrittenen, BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms eine Unterschätzung darstellen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Olaparib	78-361	70-325
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 wurden die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung dargestellt und dezidiert beide epidemiologischen Kennzahlen für die Zielpopulation von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen, hergeleitet. Daraus hervorgehend liegt die Inzidenz bei ca. **575-602** Patientinnen. Da gemäß Zulassungsstudie die Patientinnen die Behandlung mit Olaparib spätestens acht Wochen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Therapie beginnen sollten [65], wird als Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation die Inzidenz herangezogen.

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 [65]. Der durch das RKI bezifferte Altersgradient der Erkrankung (mittleres Erkrankungsalter 70 Jahre [4]) lässt jedoch vermuten, dass der Anteil dieser Altersgruppe an der Inzidenz nicht relevant ist. Daher wird an dieser Stelle keine Reduktion der Patientenzahlen vorgenommen.

7) Anteil der Patientinnen in der Zielpopulation unter Berücksichtigung der BRCA-Testrate

Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass vor Einleitung der Therapie mit Olaparib ein Nachweis einer schädigenden oder vermutet schädigenden BRCA-Mutation erfolgen muss [65].

Derzeit findet die Testung auf Mutationen bei Patientinnen der Zielpopulation nach Vorliegen einer familiären Vorbelastung und zur Abklärung eines erhöhten Erkrankungsrisikos statt. Die Fachärzte für Humangenetik können die Testung auf Keimbahnmutationen über die Ziffer 11440 oder 11518 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) abbilden. Fachärzte für Pathologie können die BRCA-Diagnostik im Tumorgewebe über die GOP 19453 abrechnen.

Für eine BRCA-Testung in der Keimbahn zur Therapieplanung bei Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet existiert zum jetzigen Zeitpunkt noch keine EBM-Ziffer. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass unmittelbar nach Markteinführung von Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet nur eine relativ geringe Testrate zu erwarten ist. Zu den tatsächlichen Testraten und deren Entwicklung sind jedoch keine gesicherten Aussagen möglich. In der aktuellen Auswertung der QS-OVAR (Patientenkollektiv 2016) aus dem Jahr 2018 lag die Rate der BRCA-Testung bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Ovarialkarzinom bei nur 13,5% (125 der insgesamt 928 Patientinnen) [64]. Nach Einschätzung von AstraZeneca wird der Anteil der auf BRCA-Mutation (Keimbahn und/oder somatisch) getesteten Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet noch im Jahr 2019 auf ca. 60% ansteigen. Es ist zu erwarten, dass die BRCA-Testrate nach der Etablierung von Olaparib als Therapie der Wahl im vorliegenden Anwendungsgebiet weiter ansteigen und sich in den darauffolgenden Jahren konstant halten wird. AstraZeneca geht momentan nicht davon aus, dass sich die BRCA-Testraten über 80% hinaus entwickeln werden. Die genetische Komponente der Erkrankung kann dazu führen, dass Patientinnen nach Aufklärung die BRCA-Testung ablehnen, um ihren Familienangehörigen eine weitere Belastung durch ein positives Testergebnis zu ersparen. Unter Berücksichtigung einer BRCA-Testrate von 13,5-60%, ergeben sich für das Jahr 2019 in der Zielpopulation 78-361 Patientinnen.

8) Anteil der GKV-Patientinnen innerhalb der Zielpopulation unter Berücksichtigung der BRCA-Testrate

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 2018) eine Zahl von 72.781.399 Versicherten aus, darunter sind 37.796.703 Frauen [70]. Angerechnet auf eine weibliche Gesamtbevölkerung von 42.025.400 [63] resultiert daraus ein Anteil von knapp 89,9% GKV-Versicherten. Mangels konkreter Zahlen zur Situation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem BRCA-mutiertem, high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch hier besteht.

Somit ergibt sich auf Basis der geschätzten Inzidenz eine Spanne von **70-325 GKV-Patientinnen** im Jahr 2019 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 3-6 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 3-6: 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 fortgeschrittenen BRCA-mutierten high-grade epithelialen Ovariakarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Beträchtlicher Zusatznutzen	70-325
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, 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 im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Olaparib bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, BRCA-mutierten, high grade epithelialen Ovariakarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, ergab die Auswertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Resultate der Studie SOLO1 in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patienten 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 der Studie AGO-TR-1 [6], QS-OVAR [64] und auf die Daten des ZfKD des RKI [62, 66] zurückgegriffen.

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 3.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Januar 2019.
2. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. Eight edition. Wiley Blackwell. 2017:1-272.
3. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. Lancet. 2009;374(9698):1371-82.
4. Robert-Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014, 11. Ausgabe. 2017.
5. 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.
6. Harter P. Prevalence of BRCA in patients with primary or platinum sensitive recurrent ovarian cancer. AGO- TR 1. Zwischenbericht Nr. 3.1 (Mai 2019). Deskriptive Analyse zur Charakterisierung der primär-Diagnostizierten Kohorte. 2019.
7. 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.

8. Ezzati M, Abdullah A, Sharifabrizi A, Hou J, Kopf M, Stedman JK, et al. Recent Advancements in Prognostic Factors of Epithelial Ovarian Carcinoma. *International Scholarly Research Notices*. 2014;2014:1-10.
9. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(3):183-203.
10. 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.
11. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol*. 2010;177(3):1053-64.
12. 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.
13. Ryerson AB, Ehemann 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.
14. Gayther SA, Pharoah PD. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20(3):231-8.
15. 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.
16. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2007;43(4):690-709.
17. 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.
18. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2004;83(4):395-400.
19. Heller DS, Gordon RE, Westhoff C, Gerber S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am J Ind Med*. 1996;29(5):435-9.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Newhouse ML, Berry G, Wagner JC. Mortality of factory workers in east London 1933-80. *Br J Ind Med*. 1985;42(1):4-11.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2009;10(1-2):67-81.
30. Eoh KJ, Kim JE, Park HS, Lee ST, Park JS, Han JW, et al. Detection of Germline Mutations in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Using Multi-Gene Panels: Beyond BRCA1/2. *Cancer Res Treat.* 2017.
31. Incorvaia L, Passiglia F, Rizzo S, Galvano A, Listi A, Barraco N, et al. "Back to a false normality": new intriguing mechanisms of resistance to PARP inhibitors. *Oncotarget.* 2017;8(14):23891-904.
32. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos 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.
33. Meindl A, Hahnen E, Arnold N. Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses. Vorerst relevante Genmutationen. *Gynäkologe.* 2014;47:735-40.
34. 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.
35. Wittekind C, Oberschmid B. TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. *Der Pathologe.* 2010;31(5):333-8.
36. 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.
37. Society of Gynecologic Oncology. FIGO Ovarian Cancer Staging. 2014.
38. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. Stand: April 2018.
39. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch.* 2017;470(2):125-42.
40. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19(1):7-15.
41. 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.
42. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willems 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.
43. 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.

44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, Lengyel E. Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? *Gynecol Oncol*. 2018;148(1):204-12.
49. Tumorregister München. ICD-10 C56: Ovarialtumor. Survival. 2018.
50. Schrijvers D. Treatment of advanced cancer. In: Catane R, Cherny NI, Kloke M, Tanneberger S, Schrijvers D, (Hrsg.). *European Society for Medical Oncology - Handbook of advanced cancer care*. London and New York: Taylor & Francis Group; 2006.
51. AstraZeneca. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy - Clinical Study Report. D0818C00001. 2018.
52. DiSilvestro P, Alvarez Secord A. Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer: Is it ready for prime time? *Cancer Treat Rev*. 2018;69:53-65.
53. Mahner S, Wölber L, Hilpert F, Baumann K, Kommos S, N DG. Innovationen in der medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms. *Gynäkologe*. 2014;47:1-8.
54. Pignata S, S CC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_8):viii51-viii6.
55. Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, Pfisterer J, Du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. 2013.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Die blauen Ratgeber (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe) SA. Krebs der Gebärmutter und Eierstöcke - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2017.
60. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Rehabilitation und Nachsorge von Eierstockkrebs. Letzte inhaltliche Aktualisierung am: 20. August 2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/eierstockkrebs/rehabilitation-und-nachsorge.html>. [Zugriff am: 03.01.2019]

61. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2018.
62. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage, Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Diagnose Eierstöcke: (C56) 2019. [Zugriff am: 03.05.2019]
63. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit auf Grundlage des Zensus 2011. 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 03.05.2019]
64. Harter P, Pfisterer J, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Zwischenbericht zur AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR 2016-2021“. 2018.
65. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2019.
66. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage, Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Diagnose Eierstöcke: (C56) 2019. [Zugriff am: 03.05.2019]
67. Robert-Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe. 2015.
68. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
69. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe. 2013.
70. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2017 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 18. März 2019. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. [Zugriff am: 01.05.2019]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	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	kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365 Tage/Jahr	1 Tag pro Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	nach Bedarf/patientenindividuell		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation, können die Patientinnen die Behandlung bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu zwei Jahre, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist, fortführen. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach zwei Jahren, die nach

Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung profitieren können, können länger als zwei Jahre behandelt werden [1]. Da die Dauer der Therapie von der Progression der Grunderkrankung abhängig ist, lässt sich kein allgemeingültiger Behandlungsmodus angeben. Es 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 zur Erhaltungstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Unterstützende therapeutische Maßnahmen im Rahmen der zVT, die über die Maßnahmen im Rahmen der Erhaltungstherapie mit Olaparib hinausgehen, sind nicht klar definierbar und die genannten Beispiele stellen keine vollständige Auflistung dar. 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 Tumorthherapie 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 Ovarialkarzinom zusätzlich an einer Depression erkrankt ist. Demzufolge wird eine psychosoziale Betreuung für diese Patientinnen empfohlen [2]. Patientinnen, die keine oder nur eine geringe psychische Belastung aufweisen, erhalten patientenorientierte Informationen und das Angebot einer psychosozialen Beratung [3]. 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 [4]. 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 [5]. 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 [2]. 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 [3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: 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	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritoneal-karzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Täglich, kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA-mutierten, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritoneal-karzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	nach Bedarf/patientenindividuell	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 zugrunde liegende 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 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch 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 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	365	600 mg (≙ 4 Tabl.) (2x täglich 2 Tabl. à 150 mg)	219.000 mg (≙ 1.460 Tabl.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	nach Bedarf/patientenindividuell unterschiedlich		
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, DDD: Defined Daily Dose, Tabl.: Tabletten				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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).

Gemäß Vorgabe der aktuellen Fachinformation beträgt die empfohlene Olaparib-Dosis 300 mg (zwei Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg

(4 Tabletten) [1]. Bei einer Packungsgröße von 112 Tabletten (28 Tage-Dosis) entspricht der Jahresdurchschnittsverbrauch somit 13,04 Packungen pro Patientin.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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	Lynparza® (AstraZeneca) 6.730,08 € (Packung mit 112 Tabletten à 150 mg)	6.347,23 € (6.730,08 € - 381,08 € - 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.05.2019) entnommen [6]. 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 Sozialgesetzbuch (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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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 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	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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		
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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]. Diese wird erforderlich, da bei Patientinnen, die mit Olaparib behandelt wurden, über hämatologische Toxizitäten berichtet wurde. Da die Patientinnen der Zielpopulation 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 [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: 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 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Auswahl der zusätzlichen GKV-Kosten wurde anhand der obligaten Leistungen laut Fachinformation getroffen [1] und die jeweiligen Kosten dem EBM entnommen, welcher durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung veröffentlicht wird [7]. 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 3-13 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 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (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 3-13: 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 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	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	14,30 €	1.001,00 € - 4.647,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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		
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib	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 € (14,30 €+82.740,68 €)	5.792.848,60 € - 26.895.368,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
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	
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, 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.

Eine genaue Spezifizierung der Versorgungsanteile kann aufgrund der Neuartigkeit von Olaparib zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeleitet werden. Folgende Parameter könnten die Versorgungsanteile beeinflussen:

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Olaparib innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt 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.
- 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.
- 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.
- Stillende Patientinnen während der Behandlung und ein Monat nach Einnahme der letzten Dosis.

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. Anämie, Erbrechen, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue/Asthenie oder Neutropenie), 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.
- Patientinnen, die neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln, oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird.

In der Studie SOLO1 brachen 11,5% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 2,3% der Patientinnen im Placebo-Arm die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab (vgl. Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

Ambulanter Versorgungsbereich

Aufgrund der oralen Darreichungsform von Olaparib ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patientinnen im ambulanten Sektor versorgt 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 3.2.1 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.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels entstammen den Fachinformationen [1]. Der Preis des zu bewertenden Arzneimittels wurde der Lauer-Taxe entnommen (<http://www.lauer-fischer.de>, Stand: 01.05.2019 [6]). 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 20.07.2013 [8]) berechnet. Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog [7] 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® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2019.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Januar 2019.
3. DKG Krebsgesellschaft. dkg-web.gmbh. Patientenratgeber Gynäkologische Tumoren. 2016.
4. 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.
5. Hasenburg A, Amant F, Aerts L, Pascal A, Achimas-Cadariu P, Kesic V, et al. Psychooncology: structure and profiles of European centers treating patients with gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(9):1520-4.
6. Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO® LAUER-Taxe. Stand 01.05.2019.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. Stand: 2. Quartal 2019. Verfügbar unter:

https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 24.05.2019]

8. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Berlin und dem Deutschen Apothekerverband. 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.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der für das vorliegende Anwendungsgebiet geltenden European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation entnommen [1].

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.

Nachweis der BRCA1/2-Mutationen

Bevor eine Behandlung mit Lynparza zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (epithelial ovarian cancer, EOC), Eileiterkarzinoms (fallopian tube cancer, FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (primary peritoneal cancer, PPC) begonnen wird, müssen für die Patientinnen schädigende oder vermutet schädigende Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene (BRCA) 1 oder 2 in Keimbahn und/oder Tumor mittels einer validierten Testmethode bestätigt worden sein.

Patienten, die auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.

Dosierung

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

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.

Dauer der Behandlung

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei BRCA-mutiertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom:

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

Für eine erneute Erhaltungstherapie mit Lynparza nach einem ersten oder später aufgetretenen Rezidiv bei Ovarialkarzinom-Patientinnen oder für eine erneute Behandlung von Mammakarzinom-Patienten liegen keine Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Vergessene Dosis

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

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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

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

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

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

Patienten nicht kaukasischer Abstammung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

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

Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]

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

Stillen während der Behandlung und 1 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 Patienten, die mit Lynparza behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von

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

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

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Die Gesamtinzidenz des myelodysplastischen Syndroms/der akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) bei Patienten, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-Follow-up) erhielten, betrug $<1,5\%$ und die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patienten, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen <6 Monaten und >2 Jahren; Daten zu einer längeren Expositionsdauer sind begrenzt. Bei allen Patienten lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben, da alle Patienten zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten hatten. Viele hatten auch andere DNA-schädigende Wirkstoffe und Strahlentherapie erhalten. Die Mehrzahl der Berichte betraf Träger einer Keimbahn-Mutation des Brustkrebs Suszeptibilitäts Gens 1 oder 2 (gBRCA1/2). Die Inzidenz der MDS/AML-Fälle war bei Patienten mit gBRCA1m und gBRCA2m ähnlich (1,7% bzw. 1,4%). Einige der Patienten 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 den Patienten entsprechend zu behandeln.

Pneumonitis

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

Embryo-fetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Lynparza den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Präklinische Studien an Ratten haben

gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 300 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung

Lynparza sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen. Männliche Patienten und ihre weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie und noch 3 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis von Lynparza ein zuverlässiges Verhütungsmittel anwenden (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 ein Patient, der bereits Lynparza erhält, eine Behandlung mit einem starken oder moderaten CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann (siehe Abschnitt 4.5 der 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 Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib

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

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{max} von Olaparib um 42% (90%-KI: 33-52%) und die durchschnittliche AUC um 170% (90%-KI: 144-197%) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzym zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der 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). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

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

Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel

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

In vitro ist eine Induktion von CYP1A2, 2B6 und 3A4 gezeigt worden, wobei die Induktion von CYP2B6 höchstwahrscheinlich von klinisch relevantem Ausmaß ist. Das Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP2C9, CYP2C19 und P-gp kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Olaparib die Exposition von Substraten dieser Stoffwechsellzyme 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 ($IC_{50}=76 \mu M$). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib klinisch relevante Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten (z. B. Simvastatin, Pravastatin, Dabigatran, Digoxin und Colchicin) hervorrufen kann. Bei Patienten, die diese Arzneimittel zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

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

Kombination mit Anastrozol, Letrozol und Tamoxifen

Zur Bewertung der Kombination von Olaparib mit Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen wurde eine klinische Studie durchgeführt. 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 bei Frauen

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, es sei denn, Enthaltensamkeit ist die gewählte Verhütungsmethode (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen.

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

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei

der Ratte bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der humantherapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3 der 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 1 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 1 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 Patienten, die Lynparza einnehmen, können Fatigue, Asthenie oder Schwindel auftreten. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der 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 Patienten, die Lynparza als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Fatigue, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, Schmerzen im Oberbauch, Husten, Dyspnoe, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Leukopenie.

Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 , die bei $>2\%$ der Patienten auftraten, waren Anämie (16%), Neutropenie (6%), Fatigue/Asthenie (6%), Leukopenie (3%), Thrombozytopenie (2%) und Erbrechen (2%).

Nebenwirkungen, die am häufigsten zu Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen führten, waren Anämie (13,9%), Erbrechen (7,1%), Übelkeit (6,6%), Fatigue/Asthenie (6,1%) und

Neutropenie (5,8%). Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führten, waren Anämie (1,3%), Übelkeit (0,8%) und Thrombozytopenie (0,5%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 1.826 Patienten mit soliden Tumoren, die Lynparza als Monotherapie im Rahmen klinischer Studien in der empfohlenen Dosierung erhielten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie mit bekannter Patientenexposition erhielten. Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-15: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

	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 , Neutropenie ^a , Leukopenie ^a Häufig Lymphopenie ^a	Sehr häufig Anämie ^a Häufig Neutropenie ^a , Thrombozytopenie ^a , Leukopenie ^a Gelegentlich Lymphopenie ^a
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig Hautausschlag ^a Gelegentlich Überempfindlichkeit ^a , Dermatitis ^a	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit	Gelegentlich Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie	Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Husten ^a , Dyspnoe ^a	Häufig Dyspnoe ^a Gelegentlich Husten ^a

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch Häufig Stomatitis ^a	Häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit Gelegentlich Stomatitis ^a , Schmerzen im Oberbauch
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	Gelegentlich Anstieg des Kreatininwertes im Blut
<p>a: Anämie schließt die bevorzugten Begriffe (preferred terms, PTs) Anämie, makrozytäre Anämie, Erythropenie, Abnahme des Hämatokritwertes, Abnahme des Hämoglobinwertes, normochrome Anämie, normochrome normozytäre Anämie, normozytäre Anämie und Abnahme der Anzahl roter Blutzellen ein; Neutropenie schließt die PTs Agranulozytose, febrile Neutropenie, Abnahme der Granulozytenanzahl, Granulozytopenie, idiopathische Neutropenie, Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und Abnahme der Neutrophilenanzahl ein; Thrombozytopenie schließt die PTs Abnahme der Thrombozytenanzahl, Abnahme der Thrombozyten-Bildung, Abnahme des Thrombokritwertes und Thrombozytopenie ein; Leukopenie schließt die PTs Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein; Lymphopenie schließt die PTs Abnahme der B-Lymphozytenanzahl, Abnahme der Lymphozytenanzahl, Lymphopenie und Abnahme der T-Lymphozytenanzahl ein; Husten schließt die PTs Husten und produktiver Husten ein; Ausschlag schließt die PTs exfoliativer Hautausschlag, generalisiertes Erythem, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag und pruritischer Ausschlag ein; Überempfindlichkeit schließt die PTs Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel und Überempfindlichkeit ein; Dermatitis schließt die PTs Dermatitis, allergische Dermatitis und exfoliative Dermatitis ein; Dyspnoe schließt die PTs Dyspnoe und Dyspnoe bei Belastung ein; Stomatitis schließt die PTs aphthöse Ulzeration, Ulzeration im Mund und Stomatitis ein.</p> <p>CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse</p>		

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 4 Wochen (ungefähr 7 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 klinischen Studien mit der Tabletten-Darreichungsform betrug die Inzidenz von Anämie 38,8% (17,4% mit CTCAE-Grad ≥ 3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betrugen 15,7%, 10,8% bzw. 1,9%. 20,9% der mit Olaparib behandelten Patienten benötigten eine oder mehrere Bluttransfusionen. Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Olaparib und Abnahmen des Hämoglobins wurde gezeigt. In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von

Verschiebungen (Abnahmen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 20%, bei der absoluten Anzahl von Neutrophilen 20%, 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 das 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 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Sonstige Laborergebnisse

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

Gastrointestinale Toxizität

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

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

behandelten Patientinnen. Erbrechen führte zu Unterbrechungen bei 10% der mit Olaparib behandelten Patientinnen; keine der mit Olaparib behandelten Patientinnen reduzierte die Dosierung aufgrund von Erbrechen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]

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

Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]

4 Jahre.

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.

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 Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Lynparza[®] 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 (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 Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

Der EPAR zu Lynparza® enthält keinen Anhang IV zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, 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 Patienten 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 („Risk minimisation measures“) sind im CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) Extension of Indication Variation Assessment Report die in Tabelle 3-16 aufgelisteten Maßnahmen beschrieben [2].

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige bekannte Risiken:		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken:		
Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie	Routine Risiko-Kommunikation in:	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4, • Gebrauchsinformation, Abschnitt 2. <p>Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4: Es werden Hinweise zur Überwachung und Behandlung gegeben.</p> <p>Gebrauchsinformation, Abschnitt 2: Es werden Empfehlungen bezüglich einer niedrigen Anzahl von Blutkörperchen gegeben sowie die Anzeichen und Symptome, die darauf hinweisen.</p>	<p>Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gezielter follow-up Safety-Fragebogen • Kumulative Bewertung (mit jedem jährlichen PBRER zur Verfügung gestellt)
Neue primäre Neoplasien	Keine	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gezielter follow-up Safety-Fragebogen
Pneumonitis	<p>Routine Risiko-Kommunikation in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4, • Gebrauchsinformation, Abschnitt 2. <p>Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert:</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gezielter follow-up Safety-Fragebogen

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Fachinformation Abschnitt 4.4: Es werden Hinweise zur Überwachung und Behandlung gegeben.</p> <p>Gebrauchsinformation, Abschnitt 2: Es werden Hinweise bezüglich der Anzeichen und Symptome einer möglichen Pneumonitis gegeben.</p>	
<p>Anwendungsfehler aufgrund der Verfügbarkeit von Kapseln und Tabletten</p>	<p>Routine Risiko-Kommunikation in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2, • Gebrauchsinformation, Abschnitt 3. <p>Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2: Es wird darauf hingewiesen, dass Olaparib als Tabletten und Kapseln erhältlich ist, welche aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit nicht Milligramm per Milligramm ausgetauscht werden dürfen.</p> <p>Gebrauchsinformation, Abschnitt 3: Es wird darauf hingewiesen, dass Olaparib als Tabletten und Kapseln erhältlich ist, und dass die Darreichungsformen nicht gleich und nicht austauschbar sind.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p>	<p>Routine</p>

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Aussendung einer DHPC (Dear Healthcare Professional Communication) für Verschreiber und Apotheker mit genauen Informationen zu den 2 Darreichungsformen	
Auswirkungen auf embryo-fetales Überleben und embryo-fetale Entwicklung	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.6, • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.6: Hinweise bezüglich Verhütung und Schwangerschaft. Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Hinweise bezüglich Verhütung und Schwangerschaft.	Routine
Fehlende Information:		
Langzeiteffekte von/potenzielle Langzeit-toxizität gegenüber Olaparib	Keine	Routine
DHPC: Dear Healthcare Professional Communication, PBRER: Periodic benefit-risk evaluation report		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 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 Patienten 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 der EPAR-Produktinformation [1] und dem CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report [2] entnommen worden.

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. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: EPAR-Produktinformation. 2019.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: CHMP extension of indication variation assessment report. 2019.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	BRCA-Status	„Bevor eine Behandlung mit Lynparza zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (<i>epithelial ovarian cancer</i> , EOC), Eileiterkarzinoms (fallopian tube cancer, FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (<i>primary peritoneal cancer</i> , PPC) begonnen wird, müssen für die Patientinnen schädigende oder vermutet schädigende Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene (<i>BRCA</i>) 1 oder 2 in Keimbahn und/oder Tumor mittels einer validierten Testmethode bestätigt worden sein.“ (Seite 20, Abschnitt 4.2)	ja
2	Genetische Aufklärung der Patienten vor gBRCA-Analyse gemäß § 9 GenDG	„Patienten, die auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.“ (Seite 20, Abschnitt 4.2)	ja
3	Genetische Beratung der Patienten nach Vorliegen		nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	des Untersuchungsergebnisses - gemäß GenDG § 10 Abs.		
4	Großes Blutbild	<p>„Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können.“ (Seite 22, Abschnitt 4.4)</p> <p>„Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).“ (Seite 28, Abschnitt 4.8)</p>	ja
5	Hämatologische Untersuchung	<p>„Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden.“ (Seite 22, Abschnitt 4.4)</p>	ja
6	Analyse des Knochenmarks und/oder zytogenetische Blutanalyse	<p>„Wenn die Blutparameter auch nach einer 4 wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.“ (Seite 22/23, Abschnitt 4.4)</p>	nein
7	Lungenuntersuchung	<p>„Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Untersuchung eingeleitet werden.“ (Seite 23, Abschnitt 4.4)	
8	Schwangerschaftstest	„Ein Schwangerschaftstest sollte bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden und regelmäßig während der Behandlung in Betracht gezogen werden.“ (Seite 25, Abschnitt 4.6)	ja
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1, 2, gBRCA: in der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation, GenDG: Gendiagnostikgesetz			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-17 basieren auf den Angaben der EPAR-Produktinformation von Lynparza® [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

BRCA-Status

Vor Einleitung der Olaparib-Therapie in der vorliegenden Indikation bei Patienten mit einem, fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, muss eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn oder somatisch) bestätigt werden (siehe Tabelle 3-17 Nr. 1 „BRCA-Status“). Dadurch ändert sich auf Grund des neuartigen Wirkmechanismus von Olaparib, der spezifisch auf die molekularbiologische Charakteristik des Tumors ausgerichtet ist, die Zielsetzung der genetischen Testung auf BRCA1/2.

Bisher fand beim primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinom die genetische Testung auf **Keimbahnmutationen** nur auf Basis einer familiären Vorbelastung zur Abklärung eines erhöhten Erkrankungsrisikos statt, welche die Fachärzte für Humangenetik über die Ziffer 11440 oder 11518 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) abbilden konnten.

Mit der **GOP 11440** „*Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC)*“ kann die In-vitro-Diagnostik konstitutioneller genetischer Veränderungen (Keimbahn) der BRCA-Gene abgerechnet werden. Die Leistung nach der GOP 11440 erfordert die Einhaltung der Anforderungen der Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik, insbesondere muss mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegen:

- mindestens drei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Brustkrebs, unabhängig vom Alter,
- mindestens zwei Frauen, davon eine jünger als 50 Jahre aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Brustkrebs,
- mindestens zwei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Eierstockkrebs,
- mindestens eine Frau aus der Familie erkrankte an Brustkrebs und eine weitere Frau an Eierstockkrebs oder eine Frau erkrankte an Brust- und Eierstockkrebs,
- mindestens eine Frau jünger als 36 Jahre aus der Familie erkrankte an Brustkrebs,
- mindestens eine Frau jünger als 50 Jahre aus der Familie erkrankte an bilateralem Brustkrebs,
- mindestens ein Mann aus der Familie erkrankte an Brustkrebs und eine Frau aus der Familie erkrankte an Brust- oder Eierstockkrebs.

Mit der **GOP 11518** „*Untersuchung auf eine oder mehrere in der Familie bekannte konstitutionelle Mutation(en)*“ ist die In-vitro-Diagnostik konstitutioneller genetischer Veränderungen (Keimbahn) der BRCA-Gene berechnungsfähig. Sie kann angesetzt werden, sofern in der Familie bereits eine krankheitsauslösende Mutation gesichert worden ist. Die Untersuchung nach der GOP 11518 ist auf diese bekannte Mutation beschränkt.

Zukünftig muss für die BRCA-Diagnostik im Rahmen der Anwendung von Olaparib-Filmtabletten beim high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, welches nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweist, auf jeden Fall eine berechnungsfähige GOP im EBM Kapitel 11 enthalten sein, die den Nachweis der BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn bei allen Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet, auch ohne familiäre Vorbelastung, erlaubt. Die Abrechnungsfähigkeit ist jedoch auf „Companion Diagnostik-Untersuchungen“ beschränkt.

Fachärzte für Pathologie können die BRCA-Diagnostik im **Tumorgewebe** über die GOP 19453 auch zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung berechnen. Der Nachweis von somatischen BRCA-Mutationen ist demnach im aktuell gültigen EBM abgebildet und es besteht kein Änderungsbedarf.

Genetische Aufklärung der Patientin

Patienten, die auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollten eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden (siehe Tabelle 3-17 Nr. 2 und 3 „Genetische Aufklärung“). Gemäß §9 Gendiagnostikgesetz ist die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Erfolgt diese genetische Aufklärung durch die Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, so kann diese Leistung über die GOP 11233 abgebildet werden. Da nach der Zulassung von Olaparib für Patientinnen mit einem BRCA-mutierten, fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, der der Nachweis der BRCA-Mutationen in der Keimbahn (auch ohne Vorliegen einer familiären Vorbelastung) zur Therapieplanung erfolgt, sollte eine berechnungsfähige GOP im EBM enthalten sein, die eine genetische Aufklärung durch den behandelnden Therapeuten erlaubt.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-17 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 2. Quartal 2019 geprüft (<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>).

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

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

Die Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der BRCA-Diagnostik mit dem Zweck der Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die mit der GOP 11440 abgebildet sind.

Ähnlich verhält es sich mit den Angaben bezüglich der genetischen Aufklärung. Die ärztlichen Leistungen des behandelnden Therapeuten unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die unter GOP 11233 abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: EPAR-Produktinformation. 2019.