

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Olaparib (Lynparza®)*

AstraZeneca GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 08.07.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte .....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BC	Brustkrebs (Breast cancer)
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP3A
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FAS	Full-Analysis-Set
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor positiv
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
NC	Nicht berechenbar (Not Calculated)
NE	Nicht erreicht
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PEG	Polyethylenglycol
PFS	Progressionsfreies Überleben
PFS2	Progressionsfreies Überleben 2
QLQ-C30	30-item Core Quality of Life Questionnaire
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler (Standard Error)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFSC	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Time to First Subsequent Chemotherapy)
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-negative Breast Cancer)
TSSC	Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie (Time to Second Subsequent Chemotherapy)
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca AB
<b>Anschrift:</b>	S-151 85 Södertälje Schweden



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Olaparib
<b>Handelsname:</b>	Lynparza®
<b>ATC-Code:</b>	L01XX46
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

Olaparib ist der erste in der Indikation Brustkrebs zugelassene PARP-Inhibitor. Als oraler Wirkstoff mit der zielgerichteten Wirkweise der synthetischen Letalität eröffnet Olaparib eine wichtige Therapieoption für Patienten mit gBRCA-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Olaparib bindet an das aktive Zentrum des DNA-Reparaturenzyms PARP und verhindert die Dissoziation des Enzyms von der DNA. Treffen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies zu Doppelstrangbrüchen, die bei Krebsarten mit einer homologen Rekombinationsdefizienz, wie zum Beispiel bei BRCA-mutiertem Brustkrebs, nicht wirksam repariert werden können. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem Brustkrebs, die mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt sind, empfehlen die gängigen Leitlinien derzeit Chemotherapie als Behandlungsstandard. Es soll eine Monotherapie mit Eribulin, Capecitabin, Vinorelbin oder einer anderen zytotoxischen Substanz eingesetzt werden. Des Weiteren ist der Angiogenesehemmer Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie im Anwendungsgebiet zugelassen. Diese zugelassenen Therapien sind nicht zielgerichtet und unterscheiden sich im Wirkmechanismus grundlegend von Olaparib. Auch

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ist keine dieser Therapien explizit zur Behandlung des gBRCA-mutierten Brustkrebses zugelassen.

Mit Olaparib wird die Erkrankung effektiver kontrolliert, schwere Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen werden vermieden und somit spürbar und klinisch relevant die Lebensqualität aufrechterhalten.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Lynparza <sup>®</sup> (Filmtabletten) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.	08.04.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). <sup>a</sup>	08.05.2018
Lynparza® (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	12.06.2019
<p>a: Darüber hinaus gibt es als weitere Darreichungsform Lynparza 50 mg Hartkapseln mit folgendem Anwendungsgebiet: Olaparib wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>		

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

Im Rahmen der Beratung beim G-BA (Beratungsanforderung 2017-B-251) wurde Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie als zVT bestimmt. Der G-BA kam in seiner zVT-Recherche zu dem Schluss, dass bislang neben Olaparib keine Arzneimittel zur Verfügung stehen, die ausdrücklich zur Behandlung des BRCA-mutierten Brustkrebses zugelassen sind.

In der Phase-III-Zulassungsstudie OlympiAD wurden Patienten mit BRCA1/2-mutiertem, HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthrazyklin- und Taxan-haltiger Chemotherapie und, wenn angezeigt, mit endokriner Therapie vorbehandelt waren, auf die Therapiearme Olaparib oder die zVT (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl des Prüfarztes) randomisiert. Zur Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib wird damit der Festlegung der zVT durch den G-BA gefolgt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Datengrundlage zum medizinischen Zusatznutzen war die internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Studie OlympiAD. In die Studie wurden erwachsene Frauen (98%) und Männer (2%) mit BRCA-mutiertem (Keimbahn) HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen. Die Patienten hatten größtenteils viszerale Metastasen und waren, wie bei BRCA-mutiertem Brustkrebs erwartet, mit durchschnittlich 44 Jahren relativ jung. Alle Patienten mussten mit mindestens einem Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Die Anthrazyklin/Taxan-Gabe konnte in der neoadjuvanten, adjuvanten oder metastasierten Situation erfolgt sein. Die Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs mussten unter einer vorherigen endokrinen Therapie progredient geworden oder für diese nicht geeignet sein. Die OlympiAD Studie zeigte klare, bisher nicht erreichte und nachhaltige Vorteile in der Wirksamkeit, der patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität sowie eine bessere Verträglichkeit von Olaparib gegenüber der zVT (Tabelle 1-9).

### **Mortalität**

Für das Gesamtüberleben ergab sich ein numerischer Überlebensvorteil zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,90 [0,66;1,23]; p=0,5131). Die mediane Überlebenszeit unter Olaparib betrug 19,25 Monate im Vergleich zu 17,12 Monate unter Chemotherapie.

Für Patienten, die eine Chemotherapie in der (neo)adjuvanten Situation erhalten haben, allerdings keine Chemotherapie in der metastasierten Situation hatten, zeigte sich im Rahmen der präspezifizierten Subgruppenauswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 0,45 [0,24;0,85]; p=0,0132). Dieses Ergebnis ist in dieser palliativen Therapiesituation bemerkenswert, da keine vergleichbaren Resultate bisher gezeigt werden konnten.

## Morbidität

Das progressionsfreie Überleben (beurteilt durch BICR) war im Olaparib-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant im Vergleich zur zVT um rund 3 Monate verlängert (7,03 vs. 4,17 Monate; HR [95%-KI]: 0,58 [0,43;0,80]; p=0,0009).

Auch waren unter Olaparib jene Progressionsereignisse deutlich reduziert, die mit einer spürbaren Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. Symptomatik einhergingen. Es ergab sich ebenfalls eine statistisch signifikante Risikoreduktion für den symptomatischen Progress um 42% gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35;0,97]; p=0,0374).

Die Zeit bis zum zweiten Progress war unter Olaparib um rund 4 Monate statistisch signifikant verlängert (HR [95%-KI]: 0,55 [0,39;0,77]; p=0,0005).

Das objektive Ansprechen wurde unter Olaparib statistisch signifikant mehr als doppelt so häufig erreicht als unter Chemotherapie (57,6% vs. 22,2%; RR [95%-KI]: 2,59 [1,65;4,07]; p<0,0001). Besonders klinisch und patientenrelevant ist, dass im Olaparib-Arm das Ansprechen genauso schnell erreicht wurde und länger anhielt.

Das längere PFS übertrug sich in einen um 5 Monate längeren Zeitraum bis zur ersten Folgetherapie, dieser Vorteil war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23;0,44]; p<0,0001). Auch die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie konnte unter Olaparib um 4 Monate statistisch signifikant verlängert werden (HR [95%-KI]: 0,51 [0,38;0,70]; p<0,0001). Diese positiven Effekte zeigten sich auch statistisch signifikant bei Betrachtung der ersten und zweiten nachfolgenden Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,36 [0,26;0,50]; p<0,0001 und HR [95%-KI]: 0,63 [0,47;0,86]; p=0,0037).

Die Analyse der mittleren Änderung der Skala Schmerz des EORTC QLQ-C30-Fragebogens ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: -6,7 [-11,77;-1,69]; p=0,0090). So war statistisch signifikant schneller eine Initiierung oder Dosiserhöhung von starken Schmerzmitteln (wie z. B. Opioiden oder Narkotika) unter Chemotherapie notwendig (HR [95%-KI]: 0,55 [0,33;0,90]; p=0,0174). Eine bekannte und eine der häufigsten Nebenwirkungen von starken Schmerzmitteln ist Obstipation. Das Risiko einer Verschlechterung dieses Symptoms war unter Olaparib statistisch signifikant um 60% verringert (HR [95%-KI]: 0,40 [0,22;0,75]; p=0,0039). Zudem statistisch signifikant zugunsten von Olaparib zeigte sich die Skala finanzielle Schwierigkeiten: sowohl für die Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,45 [0,23;0,88]; p=0,0202) als auch für die Zeit bis zur Verbesserung (HR [95%-KI]: 1,89 [1,08;3,33]; p=0,0261).

Einzig in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Chemotherapie (MWD [95%-KI]: 4,7 [1,32;8,01]; p=0,0065). Dabei handelte es sich um leichte bis mittelschwere Ereignisse. Begleitend zur Chemotherapie erhalten die Patienten in aller Regel standardmäßig eine Antiemetesedikation.

### **Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Der globale Gesundheitsstatus verbesserte sich unter Olaparib, während sich dieser unter Chemotherapie verschlechterte. Nach Auswertung mittels MMRM-Modells zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: 5,2 [0,51;9,84];  $p=0,0298$ ). Für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus lag ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Olaparib vor (HR [95%-KI]: 0,44 [0,25;0,77];  $p=0,0044$ ).

Weitere statistisch signifikante Vorteile zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion (HR [95%-KI]: 0,51 [0,30;0,86];  $p=0,0117$ ), der emotionalen Funktion (HR [95%-KI]: 0,39 [0,19;0,78];  $p=0,0082$ ) und der sozialen Funktion (HR [95%-KI]: 0,45 [0,25;0,79];  $p=0,0057$ ), was für diese junge Patientenpopulation von besonderer Relevanz ist.

### **Sicherheit**

Eine bessere Verträglichkeit von Olaparib zeigte sich für überwiegende Anzahl der Sicherheitsendpunkte. So wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olaparib für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29;0,69];  $p=0,0002$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95%-KI]: 0,29 [0,09;0,95];  $p=0,0415$ ) gezeigt: Ereignisse in den Systemorganklassen Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (insbesondere Hand-Fuß-Syndrom), Gefäßerkrankungen (thromboembolische Ereignisse, Phlebitis, Lymphoedem) und Untersuchungen (insbesondere erniedrigte Neutrophilen- und Leukozytenzahl) sowie des Ereignisses Neutropenie. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) trat lediglich Anämie statistisch signifikant häufiger im Olaparib-Arm auf.

Bei den spezifischen UE lagen weitere statistisch signifikante Vorteile in Bezug auf Verzögerung und Verhinderung von unerwünschten Ereignissen zugunsten von Olaparib im Vergleich zur Standardchemotherapie vor, zum Beispiel für Alopezie (HR [95%-KI]: 0,12 [0,04;0,34];  $p<0,0001$ ), Hand-Fuß-Syndrom (HR [95%-KI]: 0,02 [0,01;0,07];  $p<0,0001$ ), und periphere sensorische Neuropathie (Gesamt: HR [95%-KI]: 0,05 [0,01;0,20];  $p<0,0001$ ) vor. Sowohl für Alopezie als auch das Hand-Fuß-Syndrom bedeutet bereits ein Ereignis mit Grad 2 erhebliche Einschränkungen für die Patienten.

Die in der OlympiAD Studie gezeigte Verträglichkeit entspricht somit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Olaparib.

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2		

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

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

	Olaparib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben (OS)	130/205 (63,4)	19,25	62/97 (63,9)	17,12	HR: 0,90 [0,66;1,23]; 0,5131	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>						
<b>Progressionsfreies Überleben</b>						
PFS	163/205 (79,5)	7,03	71/97 (73,2)	4,17	HR: 0,58 [0,43;0,80]; 0,0009	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Symptomatischer Progress	60/203 (29,6)	NE	27/93 (29,0)	11,8	HR: 0,58 [0,35;0,97]; 0,0374	
PFS2	130/205 (63,4)	12,8	65/97 (67,0)	9,4	HR: 0,55 [0,39;0,77]; 0,0005	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
<b>Tumoransprechen</b>							
Objektive Ansprechrate (ORR)	95/165 (57,6)	NC	16/72 (22,2)	NC	RR: 2,59 [1,65;4,07]; <0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen	
<b>Zeit bis zur Folgetherapie</b>							
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	171/205 (83,4)	9,4	89/97 (91,8)	4,2	HR: 0,32 [0,23;0,44]; <0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen	
<i>Zeit bis zur ersten Folgechemothe- rapie (TFSC)</i>	163/205 (79,5)	10,2	87/97 (89,7)	4,4	HR: 0,36 [0,26;0,50]; <0,0001		
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)	155/205 (75,6)	14,5	81/97 (83,5)	10,5	HR: 0,51 [0,38;0,70]; <0,0001		
<i>Zeit bis zur zweiten Folgechemothe- rapie (TSSC)</i>	147/205 (71,7)	15,0	73/97 (75,3)	10,7	HR: 0,63 [0,47;0,86]; 0,0037		
<b>Patientenberichtete Morbidität: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Fatigue</b>							
Zeit bis zur Verschlechterung	80/198 (40,4)	12,4	30/91 (33,0)	4,8	HR: 0,85 [0,54;1,31]; 0,4570	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen	
Zeit bis zur Verbesserung	67/178 (37,6)	13,9	18/77 (23,4)	23,6	HR: 1,13 [0,68;1,87]; 0,6321		
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 1,6 (1,21)	73	MW (SE) 4,8 (2,07)	MWD: -3,1 [-7,86;1,58]; 0,1915		
<b>Schmerzen</b>							
Zeit bis zur Verschlechterung	61/201 (30,3)	NE	20/87 (23,0)	NE	HR: 0,69 [0,39;1,22]; 0,2000		
Zeit bis zur Verbesserung	68/143 (47,6)	5,2	18/68 (26,5)	9,7	HR: 1,32 [0,81;2,14]; 0,2673		
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -4,9 (1,30)	73	MW (SE) 1,8 (2,21)	MWD : -6,7 [-11,77;-1,69]; 0,0090		
<i>Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels</i>	60/205 (29,3)	NE	30/97 (30,9)	NE	HR : 0,55 [0,33;0,90]; 0,0174		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung	71/201 (35,3)	17,2	19/91 (20,9)	22,3	HR: 1,20 [0,74;1,96]; 0,4516	
Zeit bis zur Verbesserung	35/57 (61,4)	2,8	12/35 (34,3)	4,3	HR: 1,48 [0,81;2,71]; 0,2028	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 4,7 (0,86)	73	MW (SE) 0,0 (1,47)	MWD: 4,7 [1,32;8,01]; 0,0065	
<b>Dyspnoe</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung	49/199 (24,6)	30,4	20/90 (22,2)	19,4	HR: 0,57 [0,31;1,03]; 0,0631	
Zeit bis zur Verbesserung	39/84 (46,4)	4,9	8/37 (21,6)	NE	HR: 1,51 [0,78;2,94]; 0,2248	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -0,3 (1,27)	73	MW (SE) 4,3 (2,17)	MWD: -4,6 [-9,52;0,40]; 0,0715	
<b>Appetitverlust</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung	48/195 (24,6)	NE	17/90 (18,9)	19,4	HR: 0,69 [0,38;1,28]; 0,2420	
Zeit bis zur Verbesserung	41/82 (50,0)	4,6	8/34 (23,5)	NE	HR: 1,35 [0,68;2,68]; 0,3976	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 0,5 (1,40)	73	MW (SE) 1,4 (2,41)	MWD: -1,0 [-6,44;4,54]; 0,7328	
<b>Schlaflosigkeit</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung	55/194 (28,4)	30,4	21/87 (24,1)	NE	HR: 0,71 [0,41;1,22]; 0,2137	
Zeit bis zur Verbesserung	50/113 (44,2)	8,3	15/56 (26,8)	22,4	HR: 1,17 [0,67;2,04]; 0,5807	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -4,4 (1,49)	73	MW (SE) -0,7 (2,54)	MWD: -3,7 [-9,47;2,12]; 0,2127	
<b>Verstopfung</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung	44/197 (22,3)	NE	22/91 (24,2)	11,9	HR: 0,40 [0,22;0,75]; 0,0039	
Zeit bis zur Verbesserung	33/65 (50,8)	4,8	5/29 (17,2)	NE	HR: 2,04 [1,00;4,19]; 0,0505	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -0,1 (1,29)	73	MW (SE) 5,8 (2,21)	MWD: -5,9 [-10,92;-0,83]; 0,0227	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Diarrhö</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung	46/202 (22,8)	NE	15/93 (16,1)	NE	HR: 0,81 [0,44;1,52]; 0,5182	
Zeit bis zur Verbesserung	24/40 (60,0)	4,2	7/19 (36,8)	2,8	HR: 0,69 [0,27;1,77]; 0,4369	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 2,4 (1,06)	73	MW (SE) 4,8 (1,83)	MWD: -2,4 [-6,57;1,76]; 0,2567	
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung	37/178 (20,8)	NE	18/88 (20,5)	NE	HR: 0,45 [0,23;0,88]; 0,0202	
Zeit bis zur Verbesserung	47/98 (48,0)	4,4	10/47 (21,3)	8,3	HR: 1,89 [1,08;3,33]; 0,0261	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -5,0 (1,52)	73	MW (SE) -0,3 (2,55)	MWD: -4,7 [-10,54;1,15]; 0,1146	
<b>Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>						
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung	52/201 (25,9)	NE	25/93 (26,9)	15,3	HR: 0,44 [0,25;0,77]; 0,0044	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verbesserung	62/181 (34,3)	20,8	13/82 (15,9)	NE	HR: 1,48 [0,87;2,51]; 0,1467	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 2,9 (1,19)	73	MW (SE) -2,3 (2,05)	MWD: 5,2 [0,51;9,84]; 0,0298	
<b>Physische Funktion</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung	50/203 (24,6)	NE	20/93 (21,5)	12,9	HR: 0,59 [0,33;1,07]; 0,0827	
Zeit bis zur Verbesserung	34/128 (26,6)	NE	9/64 (14,1)	NE	HR: 1,19 [0,59;2,41]; 0,6190	
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -1,1 (0,89)	73	MW (SE) -3,8 (1,51)	MWD: 2,8 [-0,70;6,22]; 0,1177	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
<b>Rollenfunktion</b>							
Zeit bis zur Verschlechterung	60/197 (30,5)	22,1	28/91 (30,8)	8,0	HR: 0,51 [0,30;0,86]; 0,0117		
Zeit bis zur Verbesserung	56/110 (50,9)	4,2	18/56 (32,1)	5,0	HR: 1,16 [0,70;1,94]; 0,5621		
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 0,1 (1,38)	73	MW (SE) -5,1 (2,34)	MWD: 5,1 [-0,21;10,51]; 0,0596		
<b>Emotionale Funktion</b>							
Zeit bis zur Verschlechterung	43/198 (21,7)	27,6	17/90 (18,9)	19,6	HR: 0,39 [0,19;0,78]; 0,0082		
Zeit bis zur Verbesserung	58/139 (41,7)	8,5	13/61 (21,3)	11,1	HR: 1,22 [0,69;2,15]; 0,4921		
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 4,1 (1,04)	73	MW (SE) -0,1 (1,75)	MWD: 4,2 [0,18;8,20]; 0,0408		
<b>Kognitive Funktion</b>							
Zeit bis zur Verschlechterung	68/202 (33,7)	15,4	22/91 (24,2)	10,0	HR: 0,74 [0,44;1,25]; 0,2647		
Zeit bis zur Verbesserung	40/98 (40,8)	7,6	12/58 (20,7)	9,7	HR: 1,12 [0,59;2,10]; 0,7355		
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) -1,1 (1,02)	73	MW (SE) -1,6 (1,74)	MWD: 0,5 [-3,53;4,44]; 0,8217		
<b>Soziale Funktion</b>							
Zeit bis zur Verschlechterung	50/198 (25,3)	NE	25/90 (27,8)	12,5	HR: 0,45 [0,25;0,79]; 0,0057		
Zeit bis zur Verbesserung	64/127 (50,4)	3,9	20/63 (31,7)	5,7	HR: 1,27 [0,79;2,04]; 0,3267		
Mittlere Veränderung zum Ausgangswert	190	MW (SE) 5,2 (1,36)	73	MW (SE) 0,1 (2,33)	MWD: 5,1 [-0,25;10,39]; 0,0616		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Olaparib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Olaparib vs. Chemotherapie	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Sicherheit</b>						
UE	200/205 (97,6)	0,2	87/91 (95,6)	0,2	HR: 0,91 [0,70;1,17] 0,4558	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1+2)	122/205 (59,5)	1,2	42/91 (46,2)	NE	HR: 1,34 [0,97;1,87]; 0,0777	
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	78/205 (38,0)	NE	45/91 (49,5)	5,6	HR: 0,45 [0,29;0,69]; 0,0002	
SUE	34/205 (16,6)	NE	15/91 (16,5)	NE	HR: 0,55 [0,28;1,11]; 0,0978	
Therapieabbruch aufgrund von UE	10/205 (4,9)	NE	7/91 (7,7)	22,3	HR: 0,29 [0,09;0,95]; 0,0415	
UE, die zum Tod führen	1/205 (0,5)	NE	0/91	NE	HR: NC [NC;NC]; NC	
<p>Datenschnitt PFS und symptomatischer Progress: 9.12.2016; Datenschnitt andere Endpunkt: 25.09.2017.</p> <p>Analyse-Set für OS, PFS, PFS2, TFSC, TFST, TSSC, TSST, Änderung zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Dosis oder Dosiserhöhung eines starken Schmerzmittels: FAS.</p> <p>Analyse-Set für ORR: Teilpopulation des FAS mit messbarer Erkrankung.</p> <p>Analyse-Set für symptomatischer Progress, Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung des EORTC QLQ-C30: Teilpopulation des FAS für Patienten mit der Möglichkeit einer Verschlechterung/Verbesserung.</p> <p>Analyse-Set Sicherheit: Safety-Analysis-Set.</p> <p>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte:</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die für die Randomisierung und Adjustierung berücksichtigten Stratifizierungsvariablen waren vorherige Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (ja vs. nein), Estrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptorstatus (ER- und/oder PgR- positiv vs. ER- und PgR- negativ) und vorherige Platin-basierte Chemotherapie des Brustkrebses (ja vs. nein). Das RR wurde mittels eines Log-binomial-Modells berechnet. Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch ein MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur von Baseline bis zu Visite 10 mit den festen Effekten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite.</p> <p>Analyse der Sicherheit:</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels einer nicht stratifizierten Log-Rank-Teststatistik sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes berechnet. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test.</p> <p>CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien unerwünschter Ereignisse, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, ORR: Objektive Ansprechrage, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RR: Relatives Risiko, SE: Standardfehler, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFSC: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSSC: Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Chemotherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus</p>						

Die OlympiAD Studie entspricht hohen internationalen Qualitätsstandards der klinischen Forschung (Evidenzstufe 1b). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist „niedrig“. Aufgrund des offenen Studiendesigns werden für die patientenberichteten Endpunkte und die Sicherheit Anhaltspunkte abgeleitet.

### **Mortalität**

Trotz eines numerisch positiven Effekts im Gesamtüberleben lässt sich aufgrund fehlender Signifikanz kein Zusatznutzen von Olaparib im Vergleich zur zVT ableiten. Für Patienten, die eine Behandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben, jedoch keine vorherige Chemotherapie in der metastasierten Situation hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied und somit ein Vorteil zugunsten von Olaparib. Der Stellenwert des positiven Trends wird durch die nachfolgenden Endpunkte unterstrichen.

### **Morbidität**

Primäre Therapieziele für Patienten in der Zielpopulation liegen in der Verzögerung der Krankheitsprogression und damit assoziierten schwerwiegenden Symptomen sowie der Vermeidung von Nebenwirkungen.

Olaparib erreicht diese Ziele u. a. aufgrund einer statistisch signifikanten Reduktion des (symptomatischen) Progressionsrisikos um 42%. Der nachhaltige Effekt wird durch die Verzögerung der Zeit bis zur zweiten Progression (oder Tod) um 45% unterstrichen. Für diese Wirksamkeitsendpunkte liegt somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

Das Einleiten einer Folgetherapie unterstreicht in meisten Fällen die klinische Relevanz der Krankheitsprogression. Die deutlich längere Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden (Chemo-)Therapie, entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib, da hierdurch die schwerwiegenden Nebenwirkungen der nachfolgenden (Chemo-)Therapie hinausgezögert werden können.

Die Wirksamkeit von Olaparib spiegelt sich in einem mehr als doppelt so häufigen Tumoransprechen wider und stellt damit einen **erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur Chemotherapie für die Patienten dar. Durch die erfolgreiche Kontrolle der Tumorlast erfahren die Patienten eine deutliche Reduktion bzw. Vermeidung von tumorbedingten Symptomen und erreichen somit ein wichtiges Therapieziel der Palliativbehandlung.

Symptome, insbesondere Schmerzen und Obstipation, treten unter Olaparib später als unter Chemotherapie auf. Aus der spürbaren Verzögerung der Symptomverschlechterung ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Olaparib.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Unter Olaparib wiesen Patienten eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie auf. Sowohl für den globalen Gesundheitsstatus als auch die Rollenfunktion, die emotionale Funktion und die soziale Funktion zeigte sich eine für die Patienten spürbare, bedeutsame Vorteile im Vergleich zur zVT. Somit lässt sich für die Endpunktkategorie Lebensqualität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

## Sicherheit

Patienten unter Olaparib erfahren im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard eine deutlich geringere Belastung durch unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  sowie eine relevante Reduktion unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.

Das verringerte Risiko eines Therapieabbruchs bedeutet für die Patienten, dass Olaparib am Tumor weiterhin wirken und eine längere Krankheitskontrolle erreichen kann. Die deutliche Vermeidung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ist für die Patienten von höchster Relevanz, da es sich hierbei um schwere Nebenwirkungen handelt, die eine medizinische Behandlung oder Hospitalisierung unmittelbar erforderlich machen und lebensbedrohlich sein können. Des Weiteren konnte eine relevante Vermeidung besonders patientenrelevanter oder stigmatisierender Nebenwirkungen wie dem Hand-Fuß-Syndrom und Alopezie erreicht werden. Es handelt sich hier um eine für die Patienten spürbare weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen und somit insgesamt um einen **erheblichen Zusatznutzen**.

## Gesamtschau

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, BRCA-mutierten Brustkrebs sind in der Regel jung und stehen zum Zeitpunkt der Diagnose Erkrankung mitten im Leben. In dieser Therapiesituation ist eine möglichst lange rezidiv- und symptomfreie Zeit ein primäres Therapieziel. Die Erhaltung bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und eine möglichst gut verträgliche Therapie sind dabei entscheidend.

Olaparib bietet hinsichtlich dieser Therapieziele signifikante, klinisch- und patientenrelevante Vorteile gegenüber der Chemotherapie. Olaparib erzielte eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens** durch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (operationalisiert als PFS, symptomatischer Progress und PFS2) sowie der Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie. Weiterhin zeigte sich eine Erhöhung des Tumoransprechens, eine Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität sowie einer weitgehenden Vermeidung von schweren Nebenwirkungen.

Es ergibt sich somit in der **Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Chemotherapie.



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

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

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

Die Zielpopulation für Olaparib umfasst erwachsene Patienten mit BRCA-mutiertem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.

Brustkrebs ist der häufigste maligne Tumor bei Frauen mit einem Lebenszeiterkrankungsrisiko von 12,8% (unabhängig von dem familiären Risiko). Bei Männern ist diese Tumorart sehr selten, so dass das Lebenszeiterkrankungsrisiko 0,1% beträgt. Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden existieren in Bezug auf die Neuerkrankungen auch altersspezifische Unterschiede. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64,3 Jahren für Frauen und bei 69,9 Jahren für Männer.

Aufgrund des Mammografie-Screenings in Deutschland werden die meisten Tumore in einem frühen Stadium entdeckt und weisen eine gute Prognose auf. Trotz früher Diagnose und effektiver Behandlung bilden sich bei ca. 20% der Frauen im Laufe der Erkrankung Fernmetastasen.

Brustkrebs kann auf zellulärer Ebene unterschiedliche molekulare Strukturen z. B. Hormonrezeptoren oder stark exprimierte HER2-Rezeptoren aufweisen. HER2-negative Tumore (keine Überexpression von HER2, ca. 75% aller BC) unterscheiden sich in HR-positiv (ca. 80%) und HR-negativ sogenannte triple-negative Tumore (ca. 20%), welche eine besonders schlechte Prognose aufweisen.

Patienten, die eine BRCA1- und BRCA2-Mutation tragen, sind selten (6%). Pathogene Mutationen des BRCA1-Gens gehen häufiger mit TNBC und besonders jungem Alter (im Mittel mit etwa 40 Jahren) bei der Diagnose einher. Patienten mit einer pathogenen BRCA2-

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Mutation weisen häufiger HR-positiven BC auf und sind im Mittel ca. 44 Jahre alt. In diesem Alter befinden sich die Frauen und Männer in der Regel im Berufsleben und haben oft Familien mit minderjährigen Kindern.

Die Patienten mit einem BRCA-mutierten Brustkrebs erkranken nicht nur jung, sondern entwickeln bei einem ungünstigen Verlauf auch im jungen Alter Fernmetastasen und befinden sich damit in der palliativen Behandlungssituation.

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

Die Therapie im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium ist palliativ und dient primär der Erhaltung von Körperfunktionen, Linderung von Schmerzen und anderen Beschwerden sowie der Rücksicht auf psychologische und soziale Bedürfnisse, insbesondere dem Erhalt der Lebensqualität. Im Anwendungsgebiet stellen aktuell die zytotoxischen Chemotherapien den Behandlungsstandard dar, welche keine zielgerichtete Wirksamkeit aufweisen, mit schweren, für die Patienten belastenden Nebenwirkungen verbunden sind und somit die Lebensqualität beeinträchtigen.

Daher besteht beim metastasierten Brustkrebs ein hoher Bedarf an hochspezifischen (auf molekulare Marker (z. B. BRCA) ausgerichteten) Therapieoptionen, die:

- das Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern und damit ein Hinauszögern des Auftretens von Symptomen ermöglichen
- die Zeit bis zu einer erneuten (Chemo-)Therapie verlängern und sich aufgrund von Tumorspezifität durch ein gut verträgliches Sicherheitsprofil auszeichnen
- die Lebensqualität erhalten können
- als orale Therapien den Alltag der Patienten weniger beeinträchtigen.

Mit Olaparib steht Patienten eine gezielte, wirksame und gut verträgliche Therapieoption im Anwendungsgebiet zur Verfügung. Unter einer Therapie mit Olaparib kann der Tumor effektiver verdrängt und somit der Progress, das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen sowie die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung hinausgezögert werden. Generell treten unter Olaparib weniger schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Olaparib stellt im Hinblick auf die unter Chemotherapie häufig auftretenden und für Patienten unmittelbar spürbaren Nebenwirkungen wie Alopezie, periphere sensorische Neuropathie sowie Hand-Fuß-Syndrom einen Vorteil dar und kann somit die Lebensqualität der Patienten erhalten. Viele Gynäkologen/Onkologen sind mit Olaparib aufgrund seiner

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung in einem anderen gynäkologisch-onkologischen Anwendungsgebiet schon seit Jahren vertraut. Darüber hinaus ist eine orale Therapie für die Patienten weniger einschränkend, Komplikationen und Kosten einer intravenösen Chemotherapie entfallen, sie kann über längere Zeiträume eingesetzt werden und ermöglicht zudem die Erhaltung der Lebensqualität. Für einige Patienten kann das die Wiederaufnahme oder Fortsetzung der beruflichen Tätigkeit respektive die aktive Teilnahme am (Familien-)Leben bedeuten, was sich positiv in den patientenberichteten Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	460–705
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Olaparib wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. <sup>b</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	460–705
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet.</p> <p>Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	82.754,98 € <sup>b</sup>	38.067.290,80 € - 58.342.260,90 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Olaparib berechnen sich auch den Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr (82.740,68 €) plus den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr (14,30 €).  
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
38.067.290,80 €
-
58.342.260,90 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Olaparib wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. <sup>b</sup>	82.754,98 €	38.067.290,80 € - 58.342.260,90 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet.  
Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.  
c: Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Olaparib berechnen sich auch den Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr (82.740,68 €) plus den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr (14,30 €).  
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
38.067.290,80 €
-
58.342.260,90 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Capecitabin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	2.093,68 €	963.092,80 €
				-	-
				2.102,76 €	1.482.445,80 €
		Vinorelbin (intravenös)		11.672,96 €	5.369.561,60 €
				-	8.229.436,80 €
		Vinorelbin (oral)		36.503,11 €	16.791.430,60 €
				-	25.734.692,55 €
		Eribulin		43.059,89 €	19.807.549,40 €
				-	-
				43.068,89 €	30.363.567,45 €
		Doxorubicinb		3.626,14 €	1.668.024,40 €
				-	-
	5.585,74 €	3.937.946,70 €			
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) <sup>b</sup>	43.533,10 €	20.025.226,00 €			
	-	-			
	-	30.690.835,50 €			
Epirubicinb	5.599,02 €	2.575.549,20 €			
	-	-			
	7.761,71 €	5.472.005,55 €			
Docetaxelb	25.319,43 €	11.646.937,80 €			
	-	-			
	-	17.850.198,15 €			
Paclitaxelb	21.506,99 €	9.893.215,40 €			
	-	-			
	21.557,18 €	15.197.811,90 €			
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung) <sup>b</sup>	35.355,79 €	16.263.663,40 €			
	-	-			
	35.360,29 €	24.929.004,45 €			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Patienten, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.  
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, PEG: Polyethylenglycol

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen. Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist eine Therapieunterbrechung oder eine Dosisreduktion möglich.

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

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

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

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

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

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



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Bei Auftreten von neuen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

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

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

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