

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben und mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt worden sind

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	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	88
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	89
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	103
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	105
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	109
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	109
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	109
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	110
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	114

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Molekulare Subtypen des Brustkrebses	16
Tabelle 3-2: Rohe Inzidenzraten des Brustkrebses (ICD-10 C50) für die Jahre 2004–2014 und 2018 pro 100.000 Einwohner in Deutschland	25
Tabelle 3-3: Geschätzte Inzidenz Brustkrebs (ICD-10 C50) sowie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses	27
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses	28
Tabelle 3-5: Ableitung der Zielpopulation	33
Tabelle 3-6: Entwicklung der geschätzten Prävalenzspanne innerhalb der Zielpopulation	35
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-14: Antiemetische Therapie auf Basis des emetogenen Potenzials	70
Tabelle 3-15: Empfohlene Dosierung der 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason und Metoclopramid	71
Tabelle 3-16: Empfohlene Dosierung für G-CSF und Allopurinol	72
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-18: Kosten der Begleitmedikationen	74
Tabelle 3-19: 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)	78
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	84
Tabelle 3-21: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	100
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung	105

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten für Brustkrebs (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland zwischen 2013-2014.	14
Abbildung 2: Gesamtüberleben von Patienten mit HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.	17
Abbildung 3: Therapieverlauf bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Krise oder endokriner Resistenz.....	20
Abbildung 4: Therapieverlauf bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Brustkrebs.	21
Abbildung 5: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
aBC	Fortgeschrittener Brustkrebs (Advanced Breast Cancer)
ADP	Adenosindiphosphat
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AST	Aspartat-Aminotransferase
aTNBC	Fortgeschrittener triple-negativer Brustkrebs (Advanced Triple-negative Breast Cancer)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
BRCAm	BRCA-Mutation
BRCAwt	BRCA-Wildtyp
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHT	Chemotherapie
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP1A2, CYP3A
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHPC	Dear Healthcare Professional Communication
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogenrezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EURD-Liste	European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission List
G1-L2-W2	G1 (Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau) L2 (Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 86,7/Mädchen 90,4 Jahre) W2 (langfristiger Wanderungssaldo 200 000)
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation (germline BRCA)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR-positiv/-negativ	Hormonrezeptor positiv/negativ
I.E.	Internationale Einheiten
i.v.	Intravenös
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Proliferationsmarker Kiel-antigen 67 (Proliferation Marker)
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
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	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
NK ₁	Neurokinin 1
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)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glykoprotein
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PARPi	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor
PEG	Polyethylenglycol
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PgR	Progesteronrezeptor
PT	Preferred Term
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation (Tumour Node Metastasis)
TRM	Tumorregister München
UGT1A4	UDP-Glucuronosyltransferase 1-4
UGT1A9	UDP-Glucuronosyltransferase 1-9
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
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.

Am 08. April 2019 erfolgte die Zulassungserweiterung für Olaparib im folgenden Anwendungsgebiet: Lynparza® 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 [1].

Mit Capecitabin/ Vinorelbin/ Eribulin als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib wird der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im vorliegenden Dossier gefolgt.

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 mit dem G-BA zur zVT fand am 10. Januar 2018 zum ursprünglich angefragten Anwendungsgebiet statt: „Olaparib wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA-mutiertem (Keimbahn) HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs angewendet, die mit Chemotherapie vorbehandelt worden sind“ (Beratungsanforderung 2017-B-251). Im Rahmen dieser Beratung wurde Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie als zVT bestimmt [2]. Der G-BA gab an, dass bislang keine Arzneimittel zur Verfügung stehen, die ausdrücklich zur Behandlung des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-mutierten Brustkrebses zugelassen sind [2]. Abweichend zu dem im Beratungsgespräch mit dem G-BA diskutierten Indikationswortlaut wurde letztlich folgender Indikationswortlaut zugelassen: „Lynparza® 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.“.

Zusätzlich zu der im G-BA-Beratungsgespräch angefragten Patientenpopulation mit metastasiertem Brustkrebs umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Olaparib auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Darunter sind Patienten in den Stadien IIIC-IV einzuordnen, die nicht für eine kurative Therapie in Frage kommen. Die Therapieempfehlungen für Patienten in diesen beiden Stadien sind identisch und verfolgen einen palliativen Therapieansatz [3]. Darüber hinaus wurde im Wortlaut des Anwendungsgebietes konkretisiert, dass die notwendige Vortherapie Anthrazyklin und Taxan enthalten muss. AstraZeneca geht daher davon aus, dass der finale Wortlaut des Anwendungsgebietes keinen Einfluss auf die Vergabe der zVT hat.

In der Phase-III-Zulassungsstudie OlympiAD wurden Patienten mit einem BRCA1/2-mutierten, Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativen, metastasierten Brustkrebs, die mit mindestens einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie vorbehandelt worden waren, auf die Therapiearme Olaparib oder die Vergleichstherapie (Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin nach Wahl des Prüfarztes) randomisiert.

Somit liegt für das vorliegende Nutzendossier eine direkt vergleichende Studie vor, die Olaparib mit den als zVT bestimmten Wirkstoffen vergleicht.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für diesen Abschnitt dient das Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA [2], die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels [1] sowie die Therapieleitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [3].

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: April 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-251: Olaparib zur Behandlung des mit Chemotherapie vorbehandelten, BRCA-mutierten, HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinoms. 2018.
3. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018;29(8):1634-57.

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.

Brustkrebs ist eine sehr heterogene Erkrankung. Hierbei bestimmen die Stadieneinteilung sowie molekulare Marker maßgeblich den Therapieverlauf und die Prognose. Das vorliegende Dossier beschäftigt sich mit der sehr spezifischen, in der Regel jungen und schwer erkrankten Population von Patienten mit BRCA1/2-mutiertem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit einem Anthrazyklin und einem Taxan in der neoadjuvanten, adjuvanten oder metastasierten Situation vorbehandelt worden sind.

Brustkrebs allgemein

Brustkrebs ist eine bösartige Erkrankung des Brustdrüsengewebes und nur selten eines anderen histologischen Ursprungs. Im Folgenden wird der Begriff „Brustkrebs“ für alle bösartigen Tumore des Brustdrüsengewebes angewendet. Brustkrebs betrifft Frauen und Männer. Die genauen Ursachen für dessen Entstehung sind bisher nicht bekannt [1, 2]. Als Risikofaktoren gelten Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Ernährung, Unter- wie auch Übergewicht (besonders Adipositas), Diabetes Mellitus Typ 2, Bewegungsmangel, höheres Alter und endokrine Faktoren [1-4]. Einige Umwelteinflüsse, wie Strahlenexposition der Brust oder berufliche Gegebenheiten, können auch Brustkrebs verursachen [2, 3]. Darüber hinaus wird das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, durch genetische Faktoren erhöht. Die familiäre Brust- und/oder Eierstockkrebsbelastung im Allgemeinen als auch im Speziellen Keimbahnmutationen, die in den bekannten prädisponierenden Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2 auftreten, spielen beim Brustkrebs eine übergeordnete Rolle [1].

Brustkrebs ist der häufigste maligne Tumor bei Frauen mit einem Lebenszeiterkrankungsrisiko von 12,8%. Bei Männern ist diese Tumorart sehr selten, sodass das Lebenszeiterkrankungsrisiko 0,1% beträgt [1, 2]. 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 (Abbildung 1) [2, 5, 6].

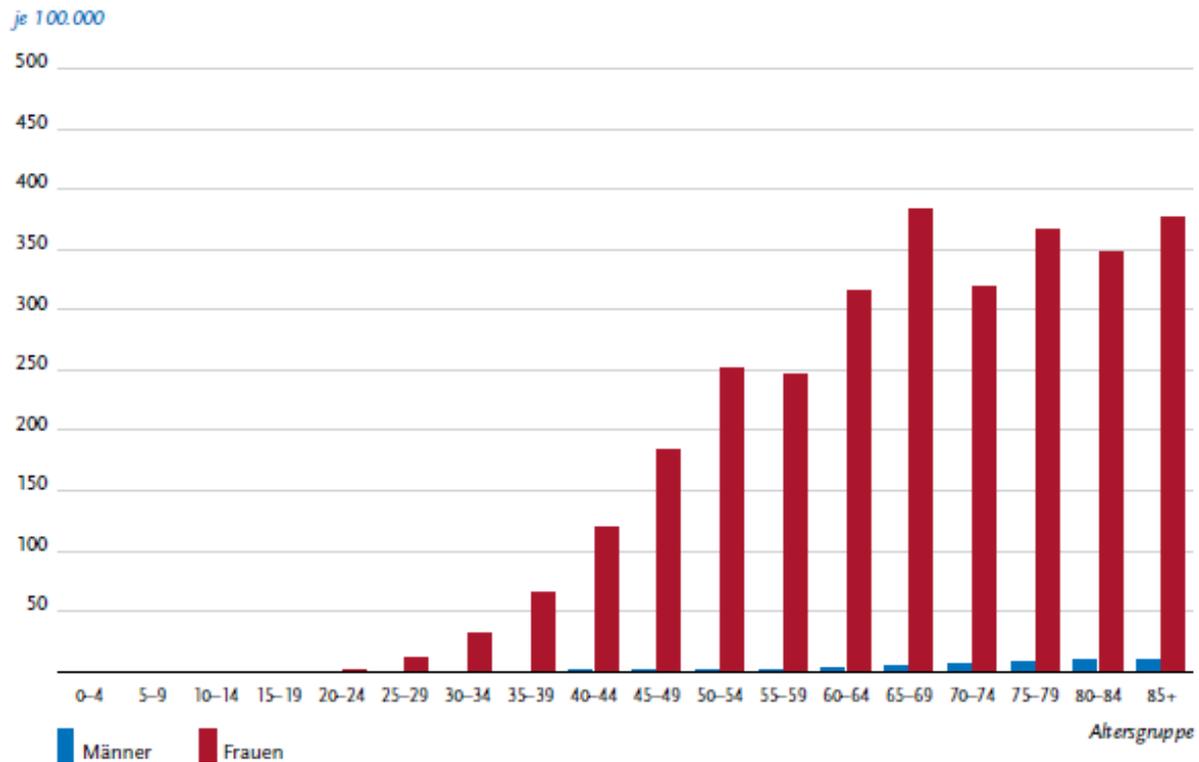


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten für Brustkrebs (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland zwischen 2013-2014.

Quelle: [2].

Die Stadieneinteilung bzw. Klassifikation von Brustkrebs erfolgt auf Basis der Union internationale contre le cancer (UICC)-Kriterien und der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation nach Tumorgröße (Größe und Ausbreitung des Primärtumors), Lymphknoten (Fehlen oder Vorhandensein von regionär oder benachbarten Lymphknotenmetastasen) und Fernmetastasierung [3, 7]. Die Einstufung im TNM-System ermöglicht es, die Erkrankung in Stadien von 0-IV zu unterteilen [1]. Die 5-Jahres-Überlebensrate über alle Stadien liegt für Frauen bei 88,0% und für Männer bei 73,0% [2].

Olaparib wird für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses angewendet. Als lokal fortgeschritten/metastasiert werden gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet Brustkrebspatienten verstanden, bei denen eine primäre bzw. komplette Resektion nicht möglich ist. Sie kommen daher nicht für eine Therapie mit kurativer Zielsetzung (z. B. Operation oder Strahlentherapie) in Frage, sondern erhalten eine palliative Therapie. Im Zuge dieser Nutzenbewertung werden Brustkrebspatienten unter palliativer Therapie den TNM-Stadien IIIc und IV gemäß UICC-Klassifikation zugeordnet. Die lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadien werden auch unter dem Begriff fortgeschrittener Brustkrebs zusammengefasst. Gemäß Zulassung von Olaparib sollen die Patienten – sofern geeignet – in der (neo)adjuvanten oder metastasierten Situation eine Therapie mit einem

Anthrazyklin und einem Taxan erhalten haben [8]. Bei der Mehrheit der Patienten kommt Olaparib daher nach einem Rezidiv zur Anwendung.

Gemäß der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie treten bei fortgeschrittenem (lokal fortgeschrittenem und metastasiertem) Brustkrebs besonders häufig spezifische Symptome durch Knochen- und Hirnmetastasen auf. Zudem kommt es häufig zu einem malignen Pleuraerguss [9]. Beim Stadium IV handelt es sich um metastasierten Brustkrebs [2]. Hier liegen vor allem Fernmetastasen des Skeletts (>50% Häufigkeit), des Gehirns (15-20%), der Lunge, der Leber oder der Haut vor [1]. Bei metastasiertem Brustkrebs können weitere Symptome hinzukommen, die abhängig von der Lokalisation der Metastasen sind. So treten Schwellungen des Arms oder der Achselhöhle durch Lymphödeme bei Lymphknotenmetastasen der Axilla oder Weichteilmetastasen des Armplexus, Knochenschmerzen und -brüche bei Skelettmetastasen, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei zerebraler Metastasierung auf [9]. Die Zielpopulation von Olaparib in der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst ausschließlich erwachsene Patienten mit Brustkrebs im Stadium IIIC–IV.

Der Brustkrebs wird zusätzlich in molekulare Subtypen unterteilt (siehe Tabelle 3-1). Die Untergliederung erfolgt aktuell anhand der immunohistochemischen Analyse des HER2 (positiver Rezeptor-Status = überexprimiert oder negativer Rezeptor-Status = nicht überexprimiert), dem Anteil von Hormonrezeptoren (Estrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PgR)) sowie dem in proliferierenden Zellen exprimierten Protein Ki-67. Diese prognostischen bzw. prädiktiven Faktoren („Biomarker“) erlauben einerseits die Malignität des Tumors abzuschätzen, andererseits sind sie prädiktiv für die medikamentöse Therapie [1, 9]. Studien zeigen jedoch auf, dass sich die HER2-, ER- und PgR-Rezeptoren im Laufe der Erkrankung ändern können, so dass die histologische Untersuchung von Metastasen (z. B. durch Stanzbiopsien) empfohlen wird und Therapieumstellungen notwendig sein können [10].

Tabelle 3-1: Molekulare Subtypen des Brustkrebses

Molekularer Subtyp	Luminal-A	Luminal-B		HER2-positiv	Triple-negativ (Basal like)
		HER2-negativ	HER2-positiv (luminal B like)		
Hormonrezeptor	ER- und/oder PgR-positiv	ER-positiv und PgR-negativ	ER-positiv und PgR-positiv oder -negativ	ER- und PgR-negativ	ER- und PgR-negativ
HER2	Negativ	Negativ	überexprimiert oder amplifiziert	überexprimiert oder amplifiziert	Negativ
KI-67	niedrig (<14%)	hoch (>14%)	jedes	-	-
Häufigkeiten	65%		10%	10-15%	10-15%

Identifikation i. d. R. mittels immunhistochemischer Marker.
 Modifiziert nach [1, 9].
 ER: Estrogenrezeptor, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), KI-67: Proliferationsmarker Kiel-Antigen 67, PgR: Progesteronrezeptor

Die Therapie des Brustkrebses richtet sich neben der Stadieneinteilung gemäß der TNM-Klassifikation auch nach den molekularen Subtypen. Eine einheitliche Therapiestrategie für alle Patienten kann daher nicht festgelegt werden [11].

Charakteristika der Erkrankung im Anwendungsgebiet

Entsprechend des Anwendungsgebietes werden nur erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben und zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt worden sind, mit Olaparib therapiert. Diese Patienten konnten die Vortherapie mit einem Anthrazyklin und Taxan im Rahmen einer neoadjuvanten, adjuvanten oder metastasierten Behandlung erhalten haben, 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.

Lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

Lokal fortgeschrittener Brustkrebs im Stadium IIIC ist charakterisiert durch einen Lymphknotenbefall N3 (gemäß UICC-Tumorstadien), der definiert ist durch ≥ 10 Lymphknoten der Axilla und/oder Befall infra- oder supraklavikulären Lymphknoten. Aufgrund dessen besteht für die Patienten ein extrem hohes Risiko für eine Metastasierung [9]. Das Risiko für eine Fernmetastasierung ist bei Brustkrebspatienten trotz früher Diagnose und effektiver Behandlung in den ersten zwei bis drei Jahren am höchsten. In ca. 30% der metastasierten Fälle wurde initial kein Befall der Lymphknoten festgestellt [12-15]. Auch durch Chemotherapie und endokrine Substanzen kann das verbleibende Restrisiko eines erneuten Auftretens der Erkrankung nicht komplett ausgeschlossen werden [16, 17]. Fernmetastasen treten mit einer Häufigkeit von 20% auf [9]. Das mediane 5-Jahres-Überleben im Stadium IV beträgt dann lediglich ca. 25% und die Symptome sind von Lokalisation und Ausbreitung der Krankheit abhängig [18, 19]. Das häufigste Symptom ist Schmerz, entweder in der Brustregion oder an

der metastasierten Stelle. Andere unspezifische systemische Symptome sind Müdigkeit, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit [19].

Die Krankheit kann auch erst im metastasierten Stadium entdeckt werden (so genannte primäre Metastasierung). In Deutschland erfolgt bei 2,4% aller Patientinnen die Primärdiagnose im Stadium IIIC und bei etwa 6% bereits im Stadium IV [2, 15]. Liegen Fernmetastasen bei der Erstdiagnose vor, sinkt bei Frauen das mediane relative 5-Jahres-Überleben auf 25% [18-20].

HER2-negativer lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

Die HER2-negativen Subtypen (Luminal A, teils Luminal B und triple-negativ) machen etwa 75% aller Brustkrebserkrankungen aus, mit jeweils unterschiedlichen Überlebensraten [21, 22]. In einer prospektiven deutschen Studie mit fortgeschrittenem Brustkrebs zeigten Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ein medianes Gesamtüberleben von 33,8 Monaten (Abbildung 2) [23]. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten beträgt dabei 32,6% [23]. Triple-negativer Brustkrebs (TNBC) ist der aggressivste Phänotyp [24]. Der Subtyp ist für ungefähr 15% aller invasiven Brustkrebsfälle verantwortlich und die Diagnose ist mit jüngerem Alter assoziiert [25]. Frauen mit TNBC haben im Stadium IV eine 5-Jahres-Überlebensrate von 12,4% und ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben von nur 16,8 Monaten [23]. Nahezu alle Frauen mit metastasiertem TNBC versterben an der Krankheit [26].

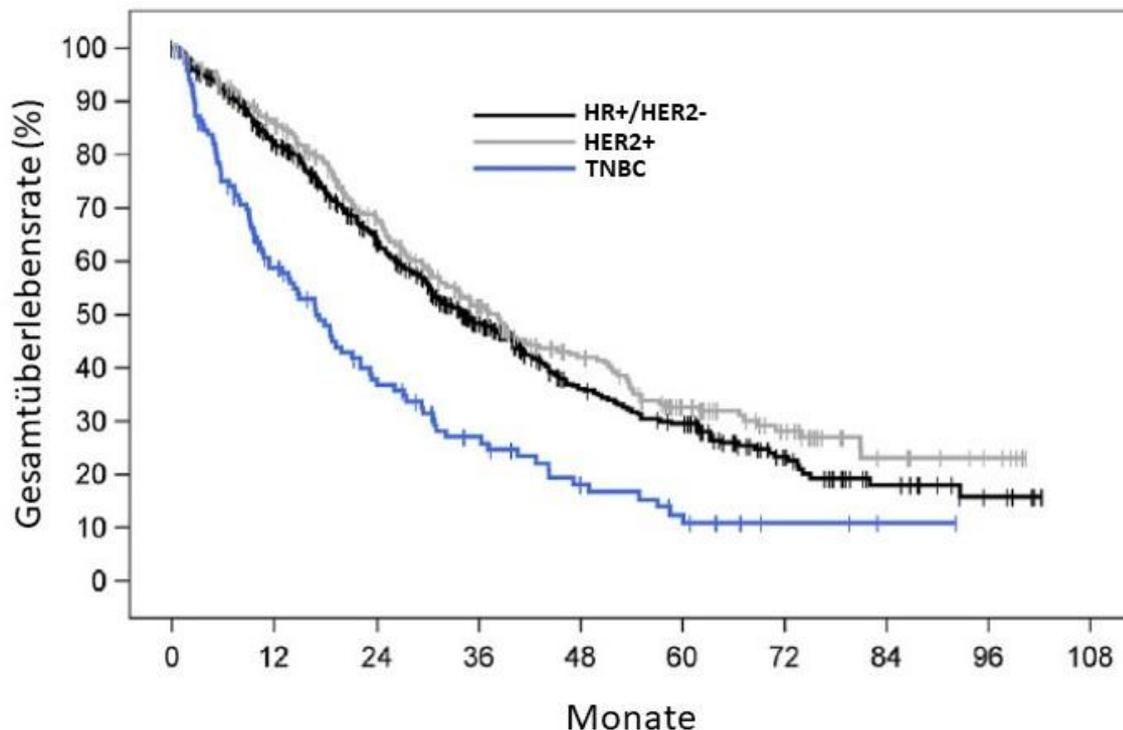


Abbildung 2: Gesamtüberleben von Patienten mit HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Modifiziert nach [23]

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, HR+: Hormonrezeptor positiv, TNBC: Triple-negativ Brustkrebs

BRCA-mutierter, HER2-negativer lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

Patientinnen mit einem genetischen Risiko erkranken in der Regel deutlich jünger als die Mehrheit der Patientinnen mit einem sporadischen Brustkrebs. BRCA1- und BRCA2-Mutationen sind für etwa 20-25% des erblichen Brustkrebses und für rund 6% aller Brustkrebserkrankungen verantwortlich [27-30]. Frauen mit einer pathogenen Mutation im BRCA1-Gen haben auch ohne familiäre Belastung ein Brustkrebsrisiko von etwa 47-66%. Das Erkrankungsrisiko steigt mit jeder an Brustkrebs erkrankten Angehörigen 1. Grades um etwa das 1,2-fache [31]. Mutationen im BRCA1-Gen sind häufiger mit TNBC und besonders mit einem jungen Alter bei der Diagnose vergesellschaftet [32-36]. Für Frauen mit pathogenen BRCA2-Mutationen beträgt das Brustkrebsrisiko ca. 40-57% und steigt auf etwa 90% bei zwei oder mehr an Brustkrebs erkrankten Familienmitgliedern [31]. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose ist bei BRCA2-assoziiertem Brustkrebs ca. 20 Jahre niedriger als bei sporadischem Brustkrebs, auch wenn nicht so niedrig wie bei BRCA1-Mutationsträgerinnen [33, 35-40].

Bei den Patientinnen in der Zielpopulation handelt es sich somit vorwiegend um junge erkrankte Frauen mit einem prognostisch ungünstigen Tumor und limitierten Therapieoptionen.

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.

Primärtherapie des Brustkrebses

Die Therapie des Brustkrebses berücksichtigt neben dem Stadium auch Alter, Komorbiditäten, HER2-, Hormonrezeptor-, und Menopausenstatus [9, 41]. In frühen Stadien der Krankheit erfolgt die medikamentöse Behandlung als neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie [9, 41]. Eine neoadjuvante Systemtherapie wird vor der Operation des Tumors in der Brust (brusterhaltende Therapie oder Mastektomie) durchgeführt. Das Ziel einer neoadjuvanten Therapie ist es, den Tumor zu verkleinern, so dass die Morbidität der Operation sinkt und eine Brusterhaltung häufiger erzielt wird [42]. Des Weiteren kann im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie das Ansprechen auf die ausgewählte Therapie beurteilt werden (in vivo-Testung). Zudem können den Patientinnen, insbesondere beim fehlenden Erreichen einer pathologischen Komplettremission, postneoadjuvante Therapiekonzepte (d. h. nach der Operation) angeboten werden. Eine adjuvante Systemtherapie erfolgt erst im Anschluss an eine Operation. Sie zielt wie die neoadjuvante Therapie darauf ab, die Rezidivrate zu verringern und damit die Chancen auf eine Heilung zu erhöhen [42]. Prä- und postmenopausale Frauen mit positivem Hormonrezeptorstatus (ER+ und/oder PgR+) in allen Stadien erhalten eine endokrine Therapie

für einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren und bis zu 15 Jahren. Bei prämenopausalen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko schließt die Therapie die Ausschaltung der Ovarialfunktion sowie die Gabe von Tamoxifen ein [1].

Eine Chemotherapie ist bei HER2-positivem, Luminal B (HER2-positiv oder -negativ)-Brustkrebs und TNBC indiziert. Hier werden in der Regel diverse Medikamente als Mono- oder Polytherapie genutzt. Eine Standardchemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) gegen Brustkrebs enthält ein Anthrazyklin und ein Taxan [1, 9]. Anthrazykline und Taxane sind die wirksamsten zugelassenen Wirkstoffe und sie können die Überlebenszeit sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie verlängern [1]. Typische schwerwiegende Nebenwirkungen von Anthrazyklinen sind Nausea, Erbrechen, Alopezie, Mukositis, hämatologische Toxizität und Kardiotoxizität [1]. Patienten, die gegenüber Anthrazyklinen resistent geworden sind oder die maximale kumulative Dosis (Toxizität) erreicht haben, sollen wenn möglich mit einer Taxan-basierten Monotherapie behandelt werden [18]. Im Vergleich zu Anthrazyklin-haltigen, zeigen Taxan-haltige Therapien ein besseres progressionsfreies Überleben, aber keinen signifikanten Unterschied bezüglich Ansprechraten oder Gesamtüberleben. Taxane haben unterschiedliche Toxizitätsprofile mit peripherer Polyneuropathie als schwere Nebenwirkung [1, 43].

Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses

Sowohl die S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms als auch nationale und internationale Leitlinien empfehlen als medikamentöse Behandlung für Brustkrebspatientinnen in der palliativen Situation eine systemische Behandlung mittels endokriner Therapie (falls indiziert) oder Chemotherapie [1, 4, 18]. Die Therapie in den lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadien IIIC-IV ist palliativ und dient primär der Erhaltung von Lebensqualität und Körperfunktionen, Linderung von Schmerzen und anderen Beschwerden sowie der Rücksicht auf psychologische und soziale Bedürfnisse [1, 9]. Der angestrebte Erhalt der Lebensqualität und des Hinauszögerns der hohen psychischen Belastung einer fortschreitenden Krebserkrankung können vor allem über eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit erreicht werden. Das Therapieschema ist abhängig von der Verträglichkeit, der kumulativen Toxizität aus früheren Behandlungen, der Anzahl der verfügbaren Substanzen, der Verbreitung der Metastasen sowie von den Ansprüchen und Bedürfnissen der Patienten [4, 9]. Trotz Chemotherapie überleben weniger als 25% der Frauen mit metastasiertem Brustkrebs 5 Jahre nach der Diagnose [18-20, 22]. Bis vor kurzem gab es keine zielgerichtete Therapieoption zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen Brustkrebses.

Monotherapie

Monotherapien sind besser verträglich, können bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum durchgeführt werden und sind effektiv nach Versagen einer endokrinen Therapie [1]. Bei endokrin austherapierten HR-positiven/HER2-negativen Tumoren ist eine sequenzielle Monotherapie die bevorzugte Wahl [18]. In der sequenziellen Monotherapie kommen Anthrazykline, Taxane, Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin zum Einsatz (Abbildung 3). Laut Leitlinien soll bei HR-positiven/HER2-negativen Tumoren mit

„hohem Risiko“ und bei TNBC die Anthrazyklin- und Taxangabe schon in der neoadjuvanten oder adjuvanten Situation erfolgen [4]. Dadurch erreichen die Patienten die maximale kumulativ verträgliche Dosis bereits vor den palliativ therapierten Stadien IIIC-IV. Wenn die metastasierte Krankheit weitere Gaben von Anthrazyklinen und/oder Taxanen erfordert, sollen vor Therapiebeginn andere Substanzen, wie z. B. Olaparib, zum Einsatz kommen.

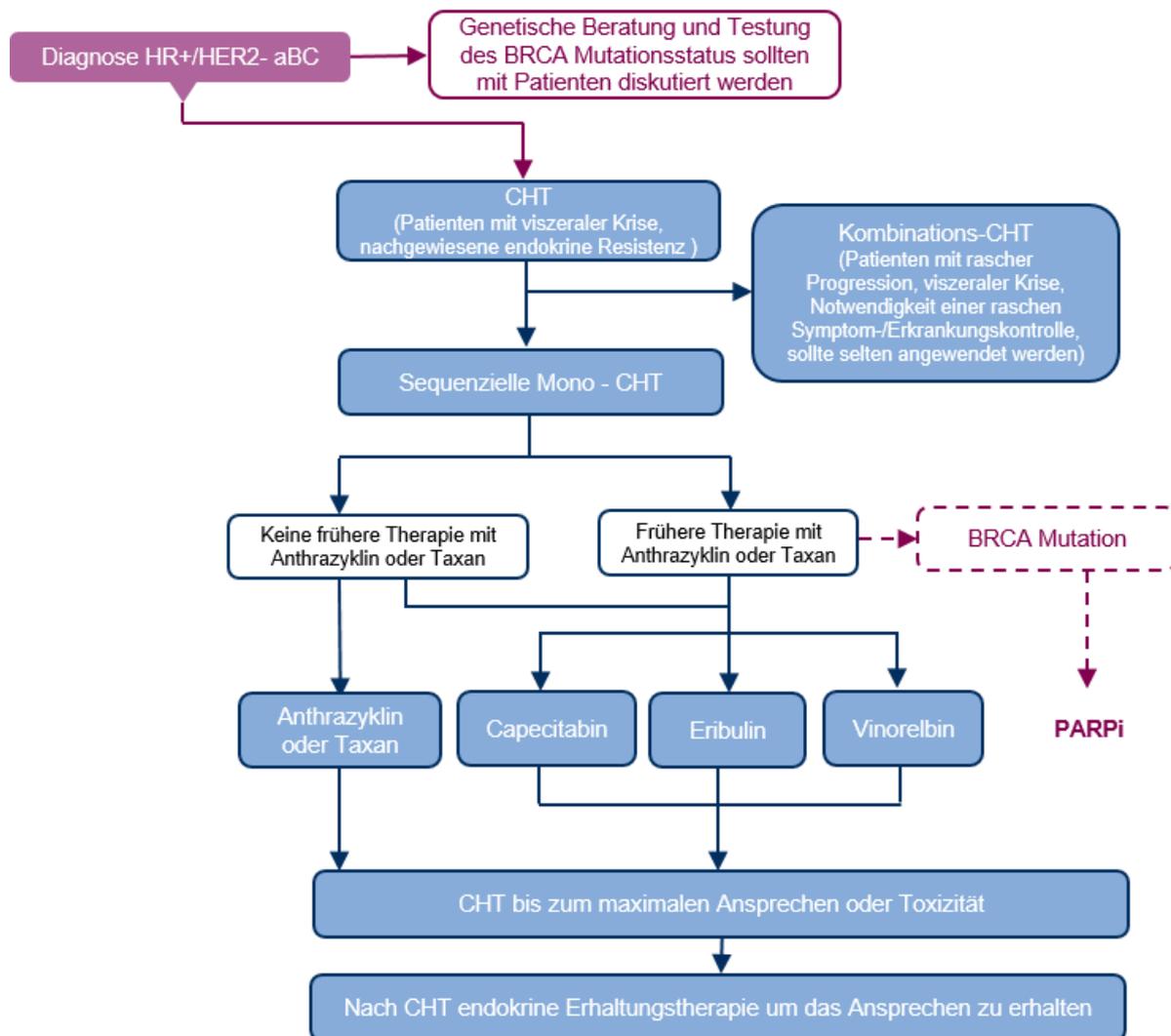


Abbildung 3: Therapieverlauf bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Krise oder endokriner Resistenz.

Quelle: modifiziert nach [18]

aBC: fortgeschrittener Brustkrebs; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CHT: Chemotherapie, HR+: Hormonrezeptor positiv, HER2-: Humaner epithelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2 negativ, PARPi: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor

Capecitabin wird auch als Zweitlinientherapie bei Patienten angewendet, für die eine weitere Behandlung mit Anthrazyklinen nicht geeignet ist. Die häufigsten klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Behandlung mit Capecitabin zusammenhängen, sind

gastrointestinale Störungen und das Hand-Fuß-Syndrom [44]. Vinorelbin allein als Zweitlinientherapie nach Anthrazyklin kann die Zeit bis zur Progression und bis zum Therapieversagen sowie das Gesamtüberleben deutlich verbessern, löst aber Knochenmarkdepression, neurologische Störungen, gastrointestinale Toxizität, Infektionen, Alopezie und lokale Phlebitis aus [43, 45]. Eribulin ist für die Behandlung von Patienten, bei denen es nach mindestens einer Chemotherapie zur Progression der fortgeschrittenen Brustkrebskrankung gekommen ist, indiziert. Die am häufigsten in Zusammenhang mit Eribulin gemeldete Nebenwirkung ist die Knochenmarkssuppression, die sich als Neutropenie, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie mit begleitenden Infektionen manifestiert. Des Weiteren zählt die Neuropathie zu den wesentlichen Nebenwirkungen [46].

Die therapeutischen Optionen beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC unterscheiden sich grundsätzlich nicht vom endokrin austherapierten HR-positivem HER2-negativem Brustkrebs (Abbildung 4). Aufgrund von tumorspezifischen molekularen Mutationen sprechen 60-70% der Patienten mit Luminal B (HER2-negativ) Brustkrebs und TNBC nicht vollständig auf eine Chemotherapie an [26]. Diese Patienten werden, trotz niedrigerer Wirksamkeit, standardmäßig mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt [18].

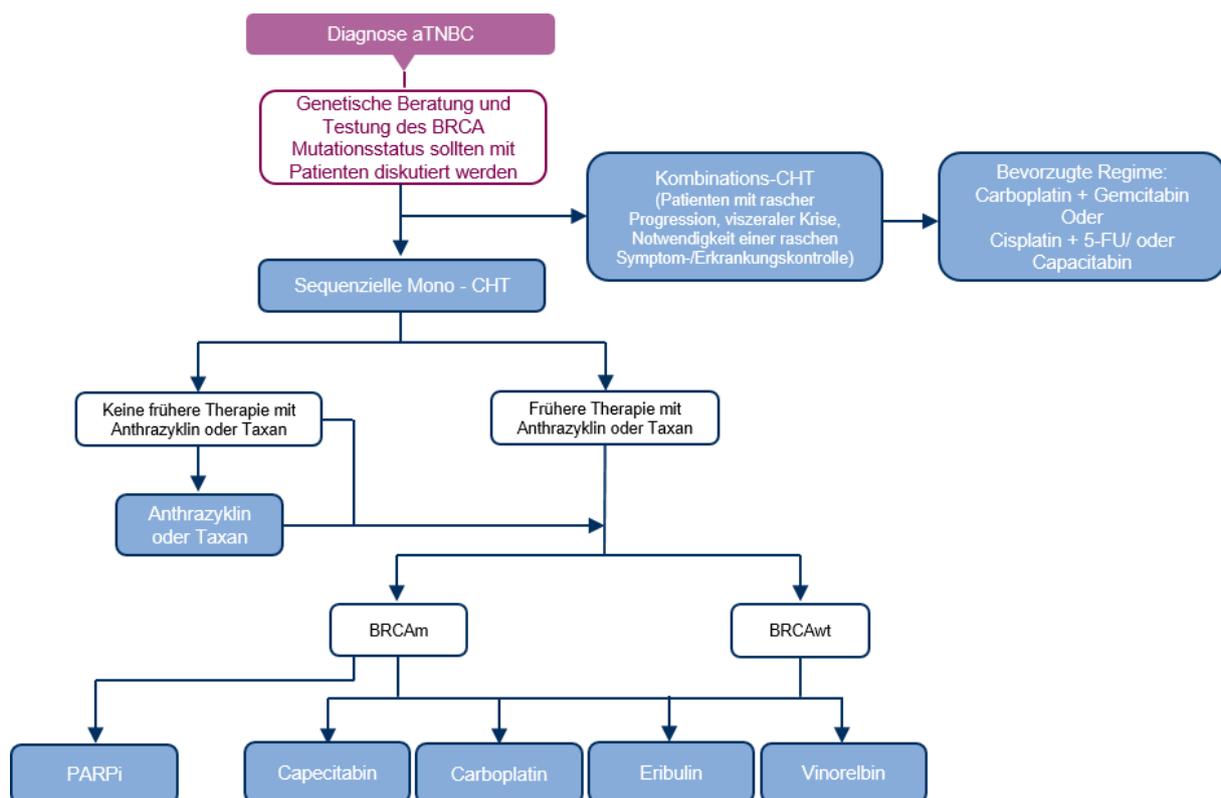


Abbildung 4: Therapieverlauf bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Brustkrebs.

Quelle: modifiziert nach [18]

aTNBC: fortgeschrittener triple-negativer Brustkrebs; 5-FU: 5-Fluorouracil, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAm: BRCA-Mutation, BRCAt: BRCA-Wildtyp, CHT: Chemotherapie, PARPi: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor.

Polytherapie

In speziellen Fällen, wie bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum, aggressivem Tumorverhalten oder lebensbedrohlichen viszerale Metastasen, sind Polytherapien (Kombinationstherapien) indiziert (Abbildung 3 und Abbildung 4). Für diese Patienten ist eine Olaparib-Monotherapie nicht angezeigt, da Olaparib nicht im Rahmen einer Kombinationstherapie indiziert ist. Das Ansprechen ist bei einer Polytherapie hoch, allerdings ist diese mit einer hohen Toxizität assoziiert [18, 43]. Patienten ohne hohen Remissionsdruck können durch eine sequenzielle Therapie behandelt werden. Ändert sich jedoch der Schweregrad der Erkrankung, d. h. der Remissionsdruck steigt, erhalten die Patientinnen eine Polychemotherapie oder Chemotherapie plus Bevacizumab. Die Kombination aus Chemotherapie und Bevacizumab verbessert das progressionsfreie Überleben, geht jedoch mit schweren Nebenwirkungen einher und hat keine positive Wirkung auf das Gesamtüberleben [1].

Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie

Sowohl die Erkrankung selbst als auch die Therapie kann die Lebensqualität einschränken. Nebenwirkungen und belastende Symptome treten unmittelbar während der Brustkrebsbehandlung oder als Spätfolgen nach Beendigung einer Chemotherapie auf [11]. Akute Toxizitätsfolgen sind unter anderem Nausea, Erbrechen, Alopezie, Infektionen und hämatologische Veränderungen (Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie) [1]. Alopezie ist eine von Frauen sehr gefürchtete Nebenwirkung, da sie die Krebserkrankung direkt für die Umwelt sichtbar macht [47]. Diesbezüglich stellt Olaparib die beste Behandlungsoption dar, weil der Wirkstoff keine Alopezie verursacht und somit die Lebensqualität der Patienten erhalten werden kann.

Die in der Chemotherapie eingesetzten Medikamente können auch Amenorrhö, Fatigue, sensorische und selten auch motorische Polyneuropathie, Hand-Fuß-Syndrom, kognitive Beeinträchtigung, Osteoporose sowie Thrombosen und Embolien auslösen, welches zu einer zeitweisen oder dauerhaften Einschränkung der Lebensqualität führen kann. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Kardiotoxizität bzw. Herzinsuffizienz und sekundäre Leukämien treten ebenso regelmäßig auf [1, 11]. Das Hand-Fuß-Syndrom (auch palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom genannt) ist eine besonders belastende Nebenwirkung und eine häufige Begleiterscheinung von Zytostatika [48]. Je nach Schweregrad treten Rötungen, Blasen, Abschuppung der Haut, schmerzhafte Schwellungen oder Taubheitsgefühle an Handflächen und Fußsohlen auf, was die Bewältigung alltäglicher Aufgaben – wie Anziehen, Hausarbeit oder Kochen – stark beeinträchtigt oder sogar unmöglich macht [49]. Unter Olaparib-Behandlung trat diese Nebenwirkung nicht auf.

Brustkrebs ist die Krankheit, die am häufigsten mit der Frauenidentität in Verbindung gesetzt wird. Die Diagnose, Körperbildstörung und Veränderung von Weiblichkeit, Sexualität und Attraktivität und nicht zuletzt Ängste und Befürchtungen von Krankheitsrezidiv und Tod sind Faktoren, die zu lebenslangen psychischen Belastungen oder Depressionen führen können. Ein schlechter psychischer Zustand kann Schmerzen und körperliche Funktionsstörungen verstärken, was die Lebensqualität vermindert und die Überlebensdauer verkürzt [1, 50].

Eine Brustkrebsdiagnose in jüngerem Alter hat einen unverhältnismäßigen Einfluss auf die Patientinnen, ihre Familien und die Gesellschaft [51]. Ambivalente Gefühle bezüglich der Weiblichkeit als Folge des veränderten Körperbildes belasten wesentlich die Sexualität junger Patientinnen. Bei einer Brustkrebserkrankung wird daher oft das sexuelle Leben vernachlässigt, die Aufmerksamkeit ist zumeist auf die Krankheit und die Behandlung fokussiert, während die Beziehungen in den Hintergrund treten [52]. Familien mit kleinen Kindern sind von einer Brustkrebsdiagnose besonders belastet. Betroffene Eltern haben Angst und Sorgen um ihre Kinder und wissen nicht, wie mit der Krankheit umzugehen ist. Außerdem wirkt sich eine elterliche Krebserkrankung auch auf das psychosoziale Befinden minderjähriger Kinder aus [53]. Erkrankte Mütter müssen daher nicht nur mit der Krankheit und den Folgen einer Chemotherapie kämpfen, sondern auch mit rechtlichen und finanziellen Aspekten, dem Arbeitsleben sowie der Versorgung der Kinder, Freunde und Partner zurechtkommen [54].

Die konventionelle Chemotherapie bedarf in der Regel einer komplexen, intravenösen Verabreichung, welches das Leben der Patienten erheblich beeinflusst. Die Zeit, die für die Behandlung aufgewendet wird, die häufige Platzierung von Kathetern und die damit verbundenen Ängste oder Komplikationen belasten die Patienten enorm [55]. Die intravenöse Darreichungsform verursacht zusätzliche Kosten in Form von Personalzeit, Lieferung und Ausrüstung, die in der Vorbereitung und Verabreichung des Medikaments notwendig sind [56]. Eine orale Therapie ist für den Patienten angenehmer, Komplikationen und Kosten einer intravenösen Chemotherapie entfallen, sie kann über längere Zeiträume eingesetzt werden und ermöglicht zudem die Erhaltung der Lebensqualität [57].

In der Gesamtschau der aktuellen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten besteht beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebs ein hoher Bedarf an neuen, auf molekulare Marker (z. B. BRCA) ausgerichteten und damit hochspezifischen Therapieoptionen,

- die durch den zielgerichteten Wirkmechanismus effektiver sind und die Zeit bis zu einem Rezidiv und damit verbundenem Initiieren von erneuten Chemotherapien – mit all ihren psychischen und physischen Belastungen für die Patienten – verlängern oder die Notwendigkeit belastender Chemotherapien verhindern können;
- die das Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern und sich somit positiv auf das Gesamtüberleben auswirken können;
- die sich aufgrund von Tumorspezifität durch ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität auszeichnen;
- die über eine längere progressionsfreie Zeit eine gute Lebensqualität erhalten können, welche zudem besser ist als unter dem bisherigen Therapiestandard;
- die als orale Therapien die Selbstbestimmung der Patienten mit einem nahezu normalen Alltagsleben erlauben.

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.

Brustkrebs stellt mit einem Anteil von 30,5% die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen dar [2]. Im Jahr 2014 ermittelte das Robert Koch-Institut (RKI) 69.220 neue Fälle von bösartigen Neubildungen der Brustdrüse bei Frauen, welches einer rohen Erkrankungsrate von 167,7 Fällen pro 100.000 Personen entspricht. Bei Männern tritt eine Brustkrebserkrankung nur sehr selten auf. Im Jahr 2014 wurden 650 Männer mit Brustkrebs diagnostiziert. Dies macht etwa 1% aller Brustkrebsneuerkrankungen aus [2]. Die rohe Erkrankungsrate bei Männern lag somit bei 1,6 pro 100.000 Personen im Jahr 2014. In seiner Prognose für das Jahr 2018 geht das RKI von 71.900 neuerkrankten Frauen und 700 neuerkrankten Männern aus (Gesamt 72.600) [2]. Neue Therapiemöglichkeiten und Früherkennungsprogramme haben mittlerweile zu einer 5-Jahres-Überlebensrate von 88% bei Frauen und 73% bei Männern mit Brustkrebs (gemittelt über alle Stadien) geführt [2]. Im Jahr 2014 lag die rohe Sterberate für Frauen bei 42,8 Fällen pro 100.000 Personen sowie bei 0,3 Fällen pro 100.000 Personen für Männer. Die 5-Jahres-Prävalenz lag im ausgewerteten Zeitraum bei 311.400 Frauen sowie 2.400 Männern [2].

Ca. 20% aller Frauen, die an einem Brustkrebs erkranken, entwickeln im Laufe der Erkrankung Fernmetastasen [9, 20]. Eine Progression früherer Stadien in Form von Lokalrezidiven, Lymphknotenrezidiven oder Fernmetastasen treten nach initialer Brustkrebsdiagnose bei ca. 30% der Patienten auf [20]. Im Gegensatz zu den frühen Brustkrebsstadien ist die 5-Jahres-Überlebensrate beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebs wesentlich geringer. Tritt eine Progression auf, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 50,4% beim Lokalrezidiv, 34,6% beim Lymphknotenrezidiv und 20,0% bei Fernmetastasierung [20]. Nach initialer Diagnose liegt die 5-Jahres-Überlebensrate des metastasierten Brustkrebses insgesamt bei ca. 25% [18-20]. Da keine Angaben zum 5-Jahres-Überleben für das Stadium IIIC vorliegen, wird die weitere Kalkulation der Patientenzahlen mit der Angabe des metastasierten Stadiums (25%) durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Inzidenz und höheren Sterblichkeit ist die 5-Jahres-Prävalenz des lokal fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebses – definiert als Anzahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der vergangenen fünf Jahre neu an einem Tumor erkrankt sind – wesentlich geringer als bei Brustkrebspatienten mit früheren Stadien. Sie liegt nur bei ca. 50.000 Patienten (siehe Kalkulation in Abschnitt „Änderung der Prävalenz für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs“) [2].

Bundesweite epidemiologische Registerdaten zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (Stadium IIIC–IV) liegen für Deutschland allerdings nicht vor. Daher werden

zunächst die epidemiologischen Daten zur Brustkrebserkrankung aller Stadien (ICD-10 Kodierung C50 „bösartige Neubildungen der Brustdrüse (Mamma)“) den Krebsregistern der einzelnen Bundesländer und dem innerhalb des RKI angesiedelten Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) entnommen. Zudem werden vom ZfKD und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) alle zwei Jahre die wichtigsten krebsepidemiologischen Daten in dem Bericht „Krebs in Deutschland“ veröffentlicht [2]. Die aktuellste Ausgabe von 2017 enthält die Daten für die Jahre 2013/2014. Mit der flächendeckenden Erfassung aller neuauftretenden Krebserkrankungen in Deutschland waren 93% der für 2014 geschätzten Erkrankungsfälle in den Registern berücksichtigt. Basierend auf diesen Daten zu Brustkrebs wird eine Ableitung der Zielpopulation gemäß der Indikation von Olaparib vorgenommen.

Änderung der Inzidenz

Brustkrebs im Allgemeinen

Die Tabelle 3-2 zeigt den Verlauf der rohen Inzidenzraten der Brustkrebserkrankung gesamt (inklusive frühe Tumorstadien) seit 2004 basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD sowie den im Bericht „Krebs in Deutschland“ prognostizierten Wert für 2018 [2, 6].

Tabelle 3-2: Rohe Inzidenzraten des Brustkrebses (ICD-10 C50) für die Jahre 2004–2014 und 2018 pro 100.000 Einwohner in Deutschland

Geschlecht	Jahr											
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Prognose 2018
Frauen	146,3	149,9	155,5	165,3	180,0	179,5	171,5	171,7	174,4	172,0	167,7	173,0
Männer	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,7	1,6	1,8

Quelle: [2, 6].

Ähnlich wie die altersstandardisierte Inzidenzrate stieg auch die rohe Inzidenzrate seit der Einführung des Mammografie-Screening-Programms zwischen 2005 und 2009 an und sank in den vergangenen Jahren leicht ab. Für das Jahr 2018 prognostizieren RKI und GEKID wieder einen leichten Anstieg auf 173,0/100.000 Einwohner in Deutschland, die Inzidenzrate der Männer blieb in den vergangenen Jahren annähernd gleich [2].

Die Prognose wurde durch das eingeführte Screening-Programm beeinflusst und die Fortsetzung aktueller Trends bis ins Jahr 2018 in diesem Ausmaß erscheint nicht realistisch [2]. Gleichzeitig ist dem Jahresbericht Evaluation zum Deutschen Mammografie-Screening-Programm 2015 zu entnehmen, dass der Anteil der Karzinome im UICC-Stadium II+ an allen invasiven Karzinomen von 56% vor dem Screening (Jahre 2000-2005) auf 20% bei Frauen, welche sich einem Screening unterziehen, im Jahr 2015 zurückgegangen ist [58]. Somit wäre zu erwarten, dass der Anteil an Frauen, welcher sich einer kurativen Brustkrebserkrankung

unterzieht und nie eine Metastasierung erlebt, steigen wird. Die Zahlen der Inzidenz für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs könnten sich in den nächsten Jahren aus diesem Grund noch leicht verringern. Aus dem Jahresbericht Evaluation zum Deutschen Mammografie-Screening-Programm ist in den Jahren 2012 und 2013 jedoch kein großer Unterschied zwischen den Inzidenzen zu verzeichnen, so dass nur ein geringfügiger Rückgang der Inzidenz bzw. eine annähernd gleichbleibende Inzidenz in der Zukunft erwartet wird [58]. Auf der anderen Seite erkranken Patientinnen mit einer BRCA-Mutation wesentlich früher an einem Brustkrebs, also in einem Alter, in dem ein Mammografie-Screening regelhaft noch nicht vorgesehen ist. Das Mammografie-Screening beginnt in Deutschland erst mit dem 50. Lebensjahr. Das könnte dazu führen, dass sich die Prognose für diese Patientinnen trotz Mammografie-Screenings nicht wesentlich ändern wird. Da sich diese beiden Aspekte gegenüberstehen und die Größe des Einflusses auf die Inzidenz nicht abgeschätzt werden kann, wird von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen.

Für die Vorausberechnung der Inzidenz wurde daher die altersspezifische Erkrankungsrate von 2014 für die Jahre 2015-2017 als konstant erachtet. Ebenso wurde die rohe Inzidenzrate, die für das Jahr 2018 prognostiziert wurde, für die Berechnung der Inzidenz der Jahre 2019-2024 konstant gehalten und die Prognose nur auf Basis demografischer Veränderungen abgebildet. Die für das Jahr 2014 ermittelten bzw. für 2018 prognostizierten Raten von 167,7 bzw. 173,0 pro 100.000 Frauen und 1,6 bzw. 1,8 pro 100.000 Männer werden auf die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes bezogen (Tabelle 3-3). Dabei wird – methodisch analog zum Vorgehen des RKI – mit der Variante 4 und der Annahme G1-L2-W2 gerechnet [2, 59].

Lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

Brustkrebspatienten, mit einer Metastasierung bei Primärdiagnose (so genannte primäre Metastasierung) und somit Stadium IV gemäß UICC TNM-Klassifikation der 8. Auflage sowie Patienten, die trotz früherem Erkrankungsstadium nicht mehr für eine kurative Behandlung geeignet sind (Stadium IIIC), machen innerhalb der Indikation Brustkrebs den geringsten Anteil aus. Das RKI gibt in seinem Bericht „Krebs in Deutschland“ einen Anteil von 6% der Patientinnen mit T-Stadium 4 (T4) bei Erstdiagnose an, was einem fortgeschrittenen Brustkrebs entspricht [2]. Da dem T4-Stadium auch Patienten im UICC-Stadium IIIB zugeordnet werden, kann es sich bei dieser Angabe um eine Überschätzung handeln. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma e.V. veröffentlicht im 2-Jahres-Rhythmus ihre Auswertungen der Zentrumsbefragung von gynäkologischen und onkologischen Einrichtungen in Deutschland. Einer Auswertung zufolge befinden sich 2,4% der Patienten bei Primärdiagnose im Stadium IIIC [15].

In der folgenden Berechnung werden dem Stadium IV weiterhin Patienten zugeordnet, die einen Progress mit Fernmetastasen erst im Verlauf der Erkrankung erleiden. Obwohl in den letzten Jahren neue Screening- und Behandlungsmethoden entwickelt wurden, entsteht bei etwa 20% der Patientinnen mit Brustkrebs eine metastasierte Erkrankung [9]. Die Summe des Anteils an Patienten, die insgesamt dem metastasierten Stadium zugeordnet werden (20%) sowie der Patienten im Stadium IIIC bei Primärdiagnose (2,4%) wird für die Berechnung der Inzidenz

des fortgeschrittenen Brustkrebses in Tabelle 3-3 herangezogen. Da keine Angaben zum Progress aus den Stadien I-IIIB in das Stadium IIIC vorliegen, handelt es sich bei dem verwendeten Anteil von 22,4% wahrscheinlich um eine Unterschätzung.

Tabelle 3-3: Geschätzte Inzidenz Brustkrebs (ICD-10 C50) sowie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Inzidenz Brustkrebs (ICD-10 C50)											
Weibliche Bevölkerung^a	41.362	41.662	41.825	41.949	41.560	41.575	41.568	41.537	41.503	41.466	41.424
Inzidenzrate^b	167,7	167,7	167,7	167,7	173,0	173,0	173,0	173,0	173,0	173,0	173,0
Inzidenz Frauen	69.220 ^c	69.867	70.141	70.348	71.899	71.925	71.913	71.859	71.800	71.736	71.664
Männliche Bevölkerung^a	39.836	40.514	40.697	40.844	40.365	40.435	40.471	40.475	40.473	40.467	40.455
Inzidenzrate^b	1,6	1,6	1,6	1,6	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Inzidenz Männer	651	648	651	654	727	728	728	729	729	728	728
Inzidenz Gesamt	69.871	70.515	70.792	71.002	72.626	72.653	72.641	72.588	72.529	72.464	72.392
Inzidenz lokal fortgeschrittener/metastasierter Brustkrebs (22,4%^d)	15.651	15.795	15.857	15.904	16.268	16.274	16.272	16.260	16.246	16.232	16.216
<p>a: Anzahl der deutschen Bevölkerung in 1.000 gemäß Statistischem Bundesamt für die Jahre 2014 bis 2017 gemäß den Ergebnissen der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 (Bevölkerungsstand jeweils 31.12. des entsprechenden Jahres). Bevölkerung für die Jahre 2018 bis 2024 gemäß den Ergebnissen der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Deutschlands bis 2060 anhand Variante 4 – G1-L2-W2.</p> <p>b: Rohe Inzidenzrate für 2014 konstant betrachtet für die Jahre 2015 bis 2017. Prognostizierte rohe Inzidenzrate des RKI für das Jahr 2018 konstant gehalten für die Jahre 2019 bis 2024.</p> <p>c: Für das Jahr 2014 wurde die vom RKI ermittelte Anzahl an Neuerkrankungen verwendet.</p> <p>d: Inzidenz lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs beinhaltet Männer und Frauen. Die Quellen [9, 15] verwenden nur Daten von weiblichen Brustkrebspatienten, die Zahlen sind daher mit einer Unsicherheit behaftet. Da Männer jedoch nur einen Anteil von ca. 1% an der Gesamtanzahl aller Brustkrebsneuerkrankungen ausmachen [2], wird davon ausgegangen, dass diese Einschränkung bei der Berechnung zu vernachlässigen ist.</p> <p>Quellen: [2, 6, 9, 15, 59, 60].</p> <p>G1-L2-W2: G1 (Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau)–L2 (Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 86,7/Mädchen 90,4 Jahre)–W2 (langfristiger Wanderungssaldo 200.000), ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, RKI: Robert-Koch-Institut.</p>											

Olaparib ist für Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit BRCA-Mutation in der Keimbahn, die in adjuvanter, neoadjuvanter oder metastasierter Situation mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt wurden, zugelassen. In dieser Zielpopulation von Olaparib ist zu erwarten, dass auch überwiegend jüngere Patienten enthalten sind (siehe Abschnitt 3.2.1). Bezüglich der Entwicklung der Inzidenz ist für diese Population in den nächsten Jahren mit einem Rückgang der Zahlen zu

rechnen. Dies ist bedingt durch die rückläufige Entwicklung der Bevölkerungszahlen in der relevanten Altersgruppe (20-64 Jahre) [60].

Änderung der Prävalenz für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs

Neue Therapiemöglichkeiten und Früherkennungsprogramme führen zu einer verbesserten 5-Jahres-Überlebensrate und damit zu einer erhöhten 5-Jahres-Prävalenz, insbesondere für frühe Stadien.

Bei der Betrachtung der 5-Jahres-Prävalenz des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses muss die wesentlich geringere 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten berücksichtigt werden [18-20]. Um die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz der lokal fortgeschrittenen/metastasierten Patienten zu ermitteln, wurde die jährliche Streberate auf die Inzidenz (Tabelle 3-3) angewendet (Tabelle 3-4). Ausgehend vom Jahr 2014 wurde dabei eine jährliche Abnahme der Erkrankten mit der für das jeweilige Jahr ermittelten Anzahl der Neuerkrankten summiert, um die 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2018-2024 zu berechnen. Für das Jahr 2019 wurde eine 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebspatienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium von 50.319 Patienten ermittelt (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Jahr 1	15.651	12.717	9.783	6.849	3.913						
Jahr 2		15.795	12.834	9.873	6.912	3.949					
Jahr 3			15.857	12.884	9.911	6.938	3.964				
Jahr 4				15.904	12.922	9.940	6.958	3.976			
Jahr 5					16.268	13.218	10.168	7.118	4.067		
Jahr 6						16.274	13.223	10.172	7.121	4.069	
Jahr 7							16.272	13.221	10.170	7.119	4.068
Jahr 8								16.260	13.211	10.162	6.859
Jahr 9									16.246	13.200	9.900
Jahr 10										16.232	13.189
Jahr 11											16.216
5-Jahres-Prävalenz					49.926	50.319	50.585	50.747	50.815	50.782	50.232
Quellen: [2, 6, 9, 15, 18-20, 59, 60]											

Um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu berechnen, werden ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Brustkrebs über die Inzidenz und die Prävalenz schrittweise die jeweiligen Anteile der Patienten ermittelt. Diese Ableitung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 5.

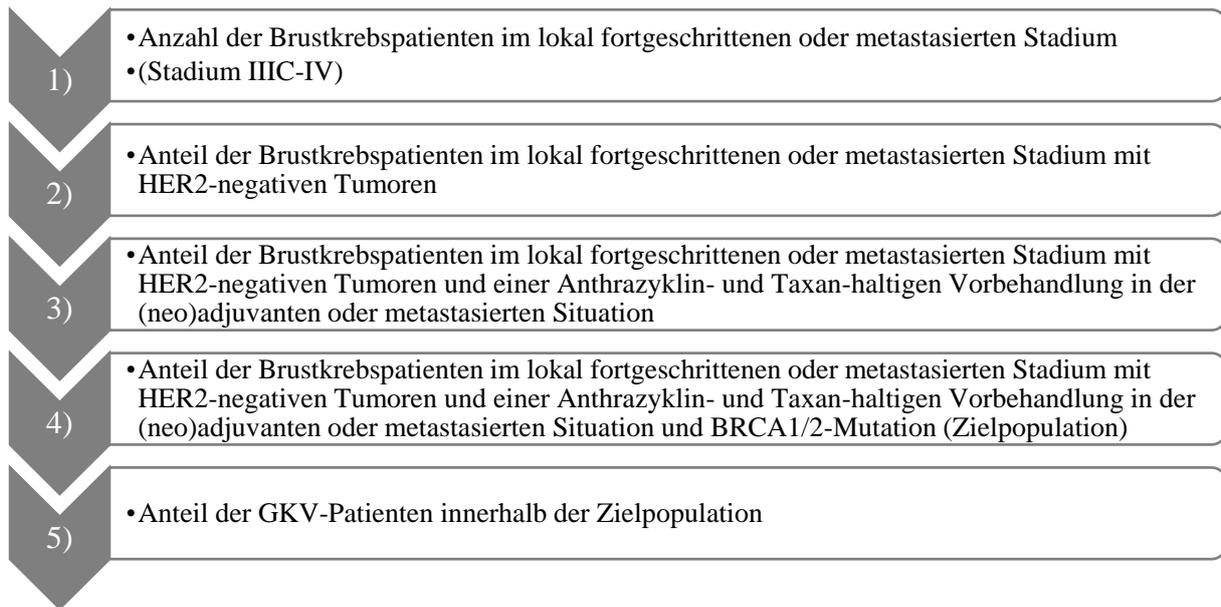


Abbildung 5: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2

1) Anzahl der Brustkrebspatienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium IIIC-IV)

Derzeit liegen keine Informationen zur exakten Inzidenz und Prävalenz eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses vor. Die Zahlen, die den weiteren Berechnungen zu Grunde liegen, entstammen den Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4). Als Anzahl der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium werden 50.319 Patienten der 5-Jahres-Prävalenz für 2019 herangezogen.

2) Anteil der Brustkrebspatienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit HER2-negativen Tumoren

Das Anwendungsgebiet von Olaparib schließt nur Patienten mit einem HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ein. Die deutsche prospektive Studie von Fietz et al. schloss Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs (lokal fortgeschritten und metastasiert) ein. Von den untersuchten 1.395 Patienten wiesen 54% der Patienten einen HR-positiven/HER2-negativen Tumorsubtypen sowie 14% ein TNBC auf [23]. Für die Nutzendossier-relevante Population mit HER2-negativen Tumoren entspricht dies somit 68%.

Angaben zum HER2-Status von Brustkrebspatienten im metastasierten Stadium sind auch den tumorspezifischen Analysen des Tumorregisters München (TRM) zu entnehmen. Hier wurden 2.375 Patienten mit Fernmetastasen auf ihren HER2-Status hin untersucht. Dabei wiesen 76,1% einen HER2-negativen Phänotyp auf [61]. Diese Angabe ist mit einer Unsicherheit behaftet, da

sie ausschließlich aus einem Tumorregister einer deutschen Region stammt und damit eine Unter- oder Überschätzung darstellen kann.

Eine weitere Angabe zum HER2-Status findet sich in den aktuellsten Auswertungen der AGO Kommission Mamma e.V. zur Therapie des metastasierten Brustkrebses in Deutschland von 2018 [15]. Hierbei handelt es sich um eine Zentrumsbefragung, die seit 2004 fortlaufend durchgeführt wird und an der sich ca. 30% aller gynäkologischen und onkologischen Facheinrichtungen in Deutschland beteiligen. Ausgehend von 1.425 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die in die Analyse eingeschlossen wurden [15], wiesen 829 Patientinnen einen HR-positiven/HER2-negativen Tumorsubtypen auf [62], sowie 157 Patientinnen ein TNBC [63]. Zusammen betrachtet, entspricht dies einem Anteil von 69,2% an Patienten mit metastasierten HER2-negativen Brustkrebstumoren. Da in diese Analyse keine Patienten mit Stadium IIIC eingeschlossen wurden, ist diese Angabe mit einer Unsicherheit behaftet. Es kann sich bei dem genannten Anteil daher um eine Unter- oder Überschätzung handeln.

Die deutsche prospektive Kohortenstudie PRAEGNANT untersuchte u. a. die Verteilung verschiedener Mutationen in metastasiertem Brustkrebs. Hierbei konnte ein Anteil von 73,3% an HER2-negativen Tumoren ermittelt werden [64, 65]. Da der Luminal B-Typ nicht separat für HER2-positive und negative Tumoren ausgewertet wurde und ausschließlich Patienten mit metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen wurden, kann es sich hierbei um eine Über- oder Unterschätzung handeln.

Für die Ableitung der Zielpopulation für die Patienten mit einem negativen HER2-Status wird eine Spanne aller verfügbaren Anteile von 68,0–76,1% herangezogen.

3) Anteil der Brustkrebspatienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit HER2-negativen Tumoren und einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Vorbehandlung in der (neo)adjuvanten oder metastasierten Situation

Gemäß Zulassung von Olaparib sollen die Patienten zuvor eine Therapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan erhalten haben. Es ist laut Zulassung irrelevant, ob die Patienten die Vorbehandlung in der neoadjuvanten, adjuvanten oder metastasierten Therapie-Situation erhalten haben [8]. Patienten, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden, können abhängig vom Hormonrezeptorstatus bereits in der neoadjuvanten oder adjuvanten Situation eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie bekommen. Nach einem Progress mit Fernmetastasen gelten diese Patienten als metastasiert und können Olaparib als Erstlinientherapie oder als Folgelinie für metastasierten Brustkrebs erhalten. Patienten, die primär im Stadium IV diagnostiziert werden, können Olaparib als Zweit- oder Folgelinie erhalten.

Die AGO Kommission Mamma e.V. erfasste bei den im Erhebungszeitraum im Jahr 2018 dokumentierten Patientinnen mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs die in vorherigen Therapielinien eingesetzten Vorbehandlungen. Von den zuvor ermittelten 986 Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativen/HR-positiven Brustkrebs und TNBC

[62, 63] wurden 398 Patientinnen zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt [66].

4) Anteil der Brustkrebspatienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit HER2-negativen Tumoren und einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Vorbehandlung in der (neo)adjuvanten oder metastasierten Situation und BRCA1/2-Mutation (Zielpopulation)

Die Zielpopulation beschränkt sich aufgrund der zielgerichteten Wirkweise von Olaparib auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BRCA-mutiertem Brustkrebs.

Die PRAEGNANT untersuchte insbesondere den BRCA1/2-Mutationsstatus von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs [64, 65]. In der Studie lag von 1.462 Patienten eine Keimbahn-DNA vor, um die Genotypisierung durchzuführen. Von diesen wiesen 8,4% der Patienten eine Mutation in einem der untersuchten Gene auf. BRCA1/2 traten dabei in 9,5% der triple-negativen Brustkrebspatienten auf, in 4,4% der Patienten mit Luminal A, in 4,7% mit Luminal B und in 2,6% mit HER2-positivem molekularem Subtyp [64]. In dieser unselektierten Population ist die BRCA-Testrate nicht relevant, der Anteil wird somit auf die Gesamtanzahl an Patienten mit dem entsprechenden Tumorsubtypen bezogen. Für den HER2-negativen metastasierten Brustkrebs ergibt sich somit ein auf die Anzahl der Patienten mit den jeweiligen Subtypen gewichteter Anteil von 5,2%. Der Luminal B-Typ kann weiter unterteilt werden in HER2-positiven Luminal B-Typ und HER2-negativen Luminal B-Typ (siehe auch Abschnitt 3.2.1). Daher kann es sich bei dem Anteil der BRCA1/2-mutierten Patienten mit Luminal B-Typ um eine minimale Über- oder Unterschätzung handeln.

Gemäß den Auswertungen der AGO Kommission Mamma e.V. wiesen 15 Patienten mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt waren, eine BRCA1/2-Mutation auf [67]. Bezogen auf die 398 Patienten mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs mit Anthrazyklin und Taxan Vorbehandlung (siehe vorherigen Ableitungsschritt 3) [66] entspricht dies somit einem Anteil von 3,8%, der von der Zielpopulation von Olaparib umfasst wird. Dieser Anteil bezieht sich jedoch auf eine unselektierte Population, bei dem die BRCA-Testrate nicht berücksichtigt wird. Den AGO Kommission Mamma e.V.-Auswertungen ist weiterhin zu entnehmen, dass der BRCA-Mutationsstatus nur bei 83 von 398 Patienten getestet wurde [66]. Ausgehend von dieser Testrate von 20,9% ergibt sich ein Anteil an BRCA1/2-mutierten Tumoren von 18,1%.

Bei einem geringen Anteil der auf die BRCA-Mutation getesteten Patienten wurde der Mutationsstatus ausschließlich am Tumorgewebe bestimmt. Da in den Auswertungen der AGO Kommission Mamma e.V. keine genaueren Angaben zum Mutationsstatus bei diesen Patienten enthalten sind, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Anteil von 3,8% auch Patienten mit somatischen BRCA-Mutationen umfasst.

Um alle Quellen und Angaben zu berücksichtigen, wird für die weiter betrachtete Ableitung der Zielpopulation eine Spanne von 3,8–5,2% verwendet.

Ableitung der Zielpopulation

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-5 schrittweise die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation berechnet. Für die Therapie mit Olaparib ergibt sich eine geschätzte Zahl von 525–804 Patienten in der Zielpopulation für Olaparib: Brustkrebspatienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit HER2-negativen Tumoren mit BRCA-Mutation und einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Vorbehandlung. Die zur Kalkulation der Patientenanteile genutzten Quellen verwenden nur Daten von weiblichen Brustkrebspatienten, die Zahlen sind daher mit einer Unsicherheit behaftet. Da Männer jedoch nur einen Anteil von ca. 1% an der Gesamtanzahl aller Brustkrebsneuerkrankungen ausmachen [2], wird davon ausgegangen, dass diese Einschränkung zu vernachlässigen ist. Patienten im Stadium IIIC und solche, die für eine Behandlung mit Anthrazyklin und Taxan nicht geeignet waren, sind ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst. Da hierzu keine Daten vorliegen, sind die Anteile an Patienten, die für die Kalkulation der Zielpopulation verwendet werden, mit einer Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-5: Ableitung der Zielpopulation

Population	Anteil in %		Anzahl Patienten ^a		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	
1) Anzahl der Brustkrebspatienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium IIIC-IV) = Prävalenz-Prognose für 2019	–	–	50.319		Eigene Berechnung auf Basis der Quellen: [2, 6, 9, 15, 18-20, 59, 60]
2) Anteil der Brustkrebspatienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit HER2-negativen Tumoren	68,0	76,1	34.217	38.293	[15, 23, 61, 64, 65]
3) Anteil der Brustkrebspatienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit HER2-negativen Tumoren und einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Vorbehandlung in der (neo)adjuvanten oder metastasierten Situation	40,4		13.824	15.470	[62, 63, 66]
4) Anteil der Brustkrebspatienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit HER2-negativen Tumoren und einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Vorbehandlung in der (neo)adjuvanten oder metastasierten Situation und BRCA1/2-Mutation (Zielpopulation)	3,8 ^b	5,2	525	804	[64-67]
Anteil der Zielpopulation an der Gesamtheit der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs = 1,0–1,6%					
a: Angabe von gerundeten Werten					
b: Der prozentuale Anteil von 3,8% ergibt sich aus der BRCA-Testrate von 20,9% (Anteil von 83 Patienten mit durchgeführtem Test auf BRCA-Mutation von 398 Patienten mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs und Anthrazyklin und Taxan Vorbehandlung [66]) und einer BRCA-Mutationsrate von 18,1% (Anteil von 15 Patienten mit BRCA1/2-Mutationen von 83 Patienten mit durchgeführten Test auf BRCA-Mutation [67]).					
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2					

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.

Für die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Anthrazyklin- und Taxan-vorbehandelten, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses mit BRCA-Mutation werden geringfügige Änderungen in den nächsten Jahren angenommen, die sich aus der erwarteten Entwicklung der deutschen Bevölkerung sowie einem Anstieg der BRCA-Testrate ergeben (Tabelle 3-6).

Der Fachinformation von Olaparib ist zu entnehmen, dass vor Einleitung der Therapie ein Nachweis einer schädigenden oder vermutet schädigenden BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn erfolgen muss [8]. Durch den neuartigen Wirkmechanismus von Olaparib, der spezifisch auf die molekularbiologische Charakteristik des Tumors ausgerichtet ist, ändert sich die Zielsetzung dieser genetischen Testung auf BRCA1/2. Bisher fand beim Brustkrebs die genetische Testung nur auf Basis einer familiären Vorbelastung zur Abklärung eines erhöhten Erkrankungsrisikos statt (über die Ziffer 11440 oder GOP 11518 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM)).

Die von der AGO Kommission Mamma e.V. ermittelte aktuelle Rate der BRCA-Testung bei Patienten mit metastasiertem HER2-negativem Brustkrebs lag im Jahr 2018 bei nur 20,9% [67]. Unmittelbar nach der nun erfolgten Zulassung von Olaparib spezifisch bei Patienten mit BRCA1/2-Mutation ist daher zunächst diese relativ geringe Testrate zu erwarten. Aufgrund der neuen Konstellation können keine gesicherten Aussagen zu den tatsächlichen Testraten angegeben werden. Nach Erwartung von AstraZeneca wird die Testrate von ca. 20,9% in 2019 auf ca. 43% in 2020 ansteigen und sich in den darauffolgenden Jahren konstant halten (Tabelle 3-6). AstraZeneca geht momentan nicht davon aus, dass sich die Testraten über 43% hinaus weiterentwickeln werden. Faktoren hierfür sind zum einen der Anteil an Patienten in späteren Therapielinien, die zu höheren Anteilen keine weiteren aktiven Arzneimittelanwendungen erhalten können/wollen. Zum anderen ist die erblich genetische Komponente zu nennen, die dazu führen wird, dass Patienten nach Aufklärung eine BRCA-Testung ablehnen, um ihren Familienangehörigen eine weitere Belastung durch ein positives Testergebnis zu ersparen.

In Tabelle 3-6 ist die Entwicklung der geschätzten Prävalenzspanne innerhalb der Zielpopulation in Abhängigkeit der BRCA-Testrate dargestellt.

Tabelle 3-6: Entwicklung der geschätzten Prävalenzspanne innerhalb der Zielpopulation

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024
5-Jahres-Prävalenz des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses ^a	50.319	50.585	50.747	50.815	50.782	50.232
BRCA-Testrate	20,9%	43% ^b				
5-Jahres-Prävalenz des HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses mit BRCA1/2-Mutationen nach einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Vorbehandlung in der (neo)adjuvanten oder metastasierten Situation	525–804	723–1.213	725–1.217	726–1.219	725–1.218	718–1.205

a: Entspricht der Berechnung zur Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses in Tabelle 3-4.
b: Aus der erwarteten Steigerung der BRCA-Testrate von 43% und unter der Annahme der BRCA-Mutationsrate von 18,1% in der selektierten Population ergibt sich der Anteil an BRCA1/2-mutierten Tumoren von 5,2–7,8%.
Quellen: [2, 6, 9, 15, 18-20, 23, 59-67]
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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	525–804	460–705

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung dargestellt und die Zielpopulation von Olaparib bei Patienten mit BRCA1/2-Mutation, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben und zuvor mit einem Anthrazyklin und Taxan in der (neo)adjuvanten oder metastasierten Situation behandelt worden sind, berechnet. Daraus ergibt sich für das Jahr 2019 eine Prävalenz von 525–804 Patienten.

5) Anteil der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation

Die Berechnung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Für die Berechnung wurde die aktuellste Angabe des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl der Versicherten in der GKV verwendet. Im Jahresdurchschnitt 2018 waren 72.781.399 Mitglieder und mitversicherte Angehörige in der GKV versichert [68]. Weiterhin wurde die Angabe zur Einwohnerzahl in Deutschland im identischen Zeitraum basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes herangezogen, die sich auf 82.979.100 Einwohner belief [60]. Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 87,7% errechnen und somit ein Anteil von 460–705 GKV-versicherter Patienten innerhalb der Zielpopulation von Olaparib.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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	Olaparib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, 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.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	460–705
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 Patienten mit BRCA-mutiertem HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt worden sind, ergab die Auswertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Resultate der OlympiAD Studie in Modul 4A 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 Quelle für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde primär die aktuelle „interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ herangezogen [1]. Zusätzlich wurden Angaben aus weiteren nationalen und internationalen Leitlinien sowie Fachpublikationen verwendet, die in einer orientierenden (nicht-systematischen) Suche identifiziert wurden [9, 18].

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der geschätzten Vorausberechnung für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ 2017 und einer Datenbankabfrage beim ZfKD [2, 6]. Für die Ableitung der Zielpopulation wurden Daten einer Zentrumsbefragung von gynäkologischen und onkologischen Facheinrichtungen in Deutschland der Kommission Mamma der AGO e.V. verwendet [15, 62, 63, 66, 67]. Weiterhin wurden mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zum Brustkrebs herangezogen [20, 23, 61, 64, 65]. Für die Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation wurden Angaben zu Mitgliedern, mitversicherten Angehörigen und Krankenstand des Jahresdurchschnittes 2018 herangezogen [68] sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30. September 2018 [60] (basierend auf dem Zensus 2011).

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 Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2018.

- Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.1.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
2. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
 3. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V, et al. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli FA, Devilee P, (Hrsg.). World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
 4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Guidelines Breast Version 2017.1D. 2017. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2017.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
 5. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
 6. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage zur Inzidenz bei ICD-10 C50. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 09.05.2019]
 7. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. Breast Tumours. In: O’Sullivan B, Mason M, Asamura H, Lee A, Van Excken E, Denny L, et al., (Hrsg.). TNM classification of malignant tumours. 8. Auflage. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
 8. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: April 2019.
 9. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. 2018. ICD-10: C50.0 - 50.9. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 02.05.2019]
 10. Jackisch C. Metastasiertes Mammakarzinom: Längeres und besseres Überleben. Dtsch Arztebl International. 2014;111(6):18-20.
 11. Albert U-S, Kempa SM, Kreienberg R, Mühr C, Overbeck-Schulte B, Ranz-Hirt C, et al. Brustkrebs II. Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung. 2011. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/brustkrebs/> [Zugriff am: 02.05.2019]
 12. World Health Organization. EARLY STAGE BREAST CANCER. Union for International Cancer Control. 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. 2014.
 13. O’Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist. 2005;10 Suppl 3:20-9.
 14. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. J Intern Med. 2013;274(2):113-26.
 15. MMF GmbH für Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Herbst 2018 – Standardauswertung. 2018.

16. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, Kau S-W, Santa-Maria CA, Arun B, et al. Residual Risk of Breast Cancer Recurrence 5 Years After Adjuvant Therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(16):1179-83.
17. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(6):85-91.
18. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-57.
19. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol*. 2017;88(5):519M-39M.
20. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) – Survival. 2018. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf. [Zugriff am: 09.05.2019]
21. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47.
22. Gong Y, Liu Y-R, Ji P, Hu X, Shao Z-M. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. *Sci Rep*. 2017;7:45411.
23. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer – Results from the prospective German TMK cohort study. *The Breast*. 2017;34:122-30.
24. Masoud V, Pagès G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol*. 2017;8(2):120-34.
25. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res*. 2009;11(3):R31.
26. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nature reviews Clinical oncology*. 2016;13(11):674-90.
27. National Cancer Institute. BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing was originally published by the National Cancer Institute. 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>. [Zugriff am: 02.05.2019]
28. Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res*. 1999;1(1):14-7.
29. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. *Hum Genet*. 2008;124(1):31-42.
30. Goldberg JI, Borgen PI. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(8):1205-14.
31. Thomssen C, Wand D. Hereditärer Brustkrebs. *Onkologe*. 2012;18:216-23.
32. Fostira F, Tsitlaidou M, Papadimitriou C, Pertesi M, Timotheadou E, Stavropoulou AV, et al. Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(1):353-62.
33. Fostira F, Fountzila E, Vagena A, Apostolou P, Konstanta I, Papadimitriou C, et al. Pathology of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers: known and less known connections. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl_6):105P.

34. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, Hanna WM, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Estrogen Receptor Status in BRCA1- and BRCA2-Related Breast Cancer. The Influence of Age, Grade, and Histological Type. *Clin Cancer Res.* 2004;10(6):2029-34.
35. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of Breast and Ovarian Cancers among BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2012;21(1):134-47.
36. Krammer J, Pinker-Domenig K, Robson ME, Gönen M, Bernard-Davila B, Morris EA, et al. Breast cancer detection and tumor characteristics in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(3):565-71.
37. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. 2018. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. [Zugriff am: 02.05.2019]
38. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. 2017.
39. Pellegrino B, Bella M, Michiara M, Zanelli P, Naldi N, Porzio R, et al. Triple negative status and BRCA mutations in contralateral breast cancer: a population-based study *Acta Bio Medica.* 2016;87(1):54-63.
40. Peretz TY, Zick A, Luna K, Grinshpun A, Sonneblich A, Iziely B, et al. Abstract P3-03-02: ER dependent breast cancer phenotype in BRCA 1/2 carriers. *Cancer Res.* 2018;78(4 Supplement):P3-03-2.
41. Wörmann B. Krebs Früherkennung in Deutschland 2014. Evidenz – Aktueller Stand – Perspektiven. 2014.
42. Kreienberg R, Albert U-S, Schulte H. Brustkrebs. Die Ersterkrankung und DCIS – Eine Leitlinie für Patientinnen. 2009. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/brustkrebs/> [Zugriff am: 02.05.2019]
43. Schneeweiss A, Ruckhäberle E, Huober J. Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer – An Anachronism in the Era of Personalised and Targeted Oncological Therapy? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(6):574-83.
44. Roche. Fachinformation Xeloda® 150 mg / 500 mg, Filmtabletten. Stand: März 2019.
45. Ratiopharm GmbH. Fachinformation. Vinorelbine-ratiopharm® 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2017.
46. Eisai GmbH. Fachinformation. Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2019.
47. West H. Chemotherapy-induced hair loss (alopecia). *JAMA Oncology.* 2017;3(8):1147.
48. Jung S, Sehoul R, Chekerov R, Patzelt A, Knorr F, Lademann J. Aktuelle Entwicklungen in der Prävention und Therapie des Hand- und Fußsyndroms. *Aktuelle Derm.* 2015(41):77-80.
49. Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, Volker B, Kapp A, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(9):652-61.
50. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR.* 2008;27(1):32-.
51. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis. *Cancer.* 2001;92(10):2523-8.
52. Lanz A, Stantchev A, Gaisser A. Weibliche Sexualität und Krebs. 2014.

53. Ernst JC, Beierlein V, Romer G, Möller B, Koch U, Bergelt C. Use and need for psychosocial support in cancer patients. A population-based sample of patients with minor children. *Cancer*. 2013;119(12):2333-41.
54. Würstlein R, Farr A, Burgmann DM, van Meegen F, Heiduschka A, Hermelink K, et al. Die junge Mammakarzinom-Patientin. Relevantes für die Praxis (Teil 2). *Frauenarzt*. 2014;55(7):666-72.
55. Schott S, Schneeweiss A, Reinhardt J, Bruckner T, Domschke C, Sohn C, et al. Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients - a survey study. *BMC Cancer*. 2011;11:129.
56. Kruse GB, Amonkar MM, Smith G, Skonieczny DC, Stavrakas S. Analysis of Costs Associated With Administration of Intravenous Single-Drug Therapies in Metastatic Breast Cancer in a U.S. Population. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(9):844-57.
57. Feliu Batlle J, Espinosa Arranz E, Castro Carpeño Jd, Casado Sáez E, Zamora Auñón P, Redondo Sánchez A, et al. Oral chemotherapy: potential benefits and limitations. *Rev Oncol* 2004;6(6):335-40.
58. Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Jahresbericht Evaluation 2015. Deutsches Mammographie-Screening-Programm. 2017.
59. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 – 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2015.
60. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 03.05.2019]
61. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung. 2017. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20170724_abmet.pdf. [Zugriff am: 09.05.2019]
62. MMF GmbH für Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Herbst 2018 – Auswertung für AstraZeneca Vortherapie in Subkollektiven a) MBC HER2-, HR+. 2018.
63. MMF GmbH für Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Herbst 2018 – Auswertung für AstraZeneca Vortherapie in Subkollektiven b) mTNBC. 2018.
64. Fasching P, Hu C, Hart S, Polley E, Lee K, Gnanolivu R, et al. PRAEGNANT registry: Cancer Predisposition Genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. 2017. Verfügbar unter: http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_Cancer_Predisposition_Genes_in_metastatic_breast_cancer.pdf. [Zugriff am: 24.05.2019]
65. Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN, Overkamp F, Janni W, Wallwiener M, et al. Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(1):41-50.
66. MMF GmbH für Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Herbst 2018 – Auswertung für AstraZeneca Basisauswertung in Subkollektiven - b) MBC HER2-, VT mit Anthrazyklin, Taxan. 2018.

67. MMF GmbH für Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Herbst 2018 – Auswertung für AstraZeneca Basisauswertung in Subkollektiven - g) MBC HER2-, VT mit Anthrazyklin, Taxan, BRCAm. 2018.
68. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Jahresdurchschnitt 2018. Stand März 2019. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf. [Zugriff am: 09.05.2019]

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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben. ^a	Kontinuierlich: 2x täglich 2 Filmtabletten	365 Tage/Jahr	1 Tag/Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus Tag 1 bis 14: 2x täglich	17 Zyklen/Jahr	14 Tage/Zyklus
Vinorelbin (i.v.)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	In Zyklen: 7 Tage/Zyklus Tag 1: 1x täglich ^b	52 Zyklen/Jahr	1 Tag/Zyklus
Vinorelbin (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	In Zyklen: 7 Tage/Zyklus Tag 1: 1x täglich	52 Zyklen/Jahr	1 Tag/Zyklus
Eribulin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus Tag 1 und 8: 1x täglich	17 Zyklen/Jahr	2 Tage/Zyklus

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)
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus Tag 1: 1x täglich	6-9 ^c Zyklen/Jahr	1 Tag/Zyklus
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	In Zyklen: 28 Tage/Zyklus Tag 1: 1x täglich	13 Zyklen/Jahr	1 Tag/Zyklus
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus Tag 1: 1x täglich	10-13 ^d Zyklen/Jahr	1 Tag/Zyklus
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus Tag 1: 1x täglich	17 Zyklen/Jahr	1 Tag/Zyklus

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)
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus Tag 1: 1x täglich	17 Zyklen/Jahr	1 Tag/Zyklus
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	In Zyklen: 21 Tage/Zyklus Tag 1: 1x täglich	17 Zyklen/Jahr	1 Tag/Zyklus

a: 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.

b: Die in der Tabelle aufgeführten Angaben für den Behandlungsmodus von Vinorelbin entsprechen der Fachinformation. In der S3-Leitlinie wird ein abweichendes Therapieschema für Vinorelbin als Monotherapie empfohlen: 30 mg/m² KOF an Tag 1 und Tag 8 bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen [1].

c: Basierend auf einer kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m² KOF sowie einer Dosierung von 60-75 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation.

d: Basierend auf einer kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m² KOF sowie einer Dosierung von 75-90 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation.

Quellen: Fachinformationen [2-12].

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, i. v.: intravenös, KOF: Körperoberfläche, PEG: Polyethylenglycol

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.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Olaparib

Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation [2] wird eine Behandlung mit Olaparib als Monotherapie (Lynparza®) bei 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. Die tägliche empfohlene Dosis Olaparib ist 300 mg (zwei Tabletten à 150 mg) zweimal täglich, welches einer gesamten Tagesdosis von 600 mg entspricht. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis eine Progression eintritt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat im Anwendungsgebiet die folgende zVT vergeben [13]: „Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie“.

Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie kommt als zVT für Patienten in Frage, für die eine Re-Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen möglich ist. In der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms werden beim Einsatz von Chemotherapien für lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankungen grundsätzlich Monotherapien empfohlen. Bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum sowie aggressivem Tumorverhalten ist eine Kombinationstherapie einzusetzen [1]. Für diese Patienten ist eine Olaparib-Monotherapie nicht angezeigt, da Olaparib nicht im Rahmen einer Kombinationstherapie indiziert ist. In den folgenden Tabellen sind die Angaben für die beim metastasierten Brustkrebs zugelassenen Wirkstoffe der Taxane und Anthrazykline aufgeführt. Die Kosten für Kombinationstherapien der Taxane und Anthrazykline ergeben sich näherungsweise aus der Addition der Kosten der in den jeweiligen Kombinationen enthaltenen einzelnen Wirkstoffe (Abweichungen können sich ergeben, falls in der Kombination abweichende Dosierungen der Wirkstoffe eingesetzt werden).

Capecitabin

Capecitabin wird als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist. Die Dosierung beträgt dabei 1.250 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) zweimal täglich als Filmtablette (morgens und abends, entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m^2 KOF) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause. Es wird empfohlen, die Behandlung bei einem Fortschreiten der Erkrankung oder beim Auftreten von nicht mehr tolerierbaren Nebenwirkungen abubrechen [3].

Vinorelbin (i.v.)

Vinorelbin ist als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium IV) zugelassen, bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist. Vinorelbin als Infusionslösung wird üblicherweise in einer Dosierung von $25\text{-}30 \text{ mg/m}^2$ KOF einmal wöchentlich intravenös

verabreicht. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Zustand des Patienten und nach dem gewählten Therapieschema [4].

Für Vinorelbin als Monotherapie wird in der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ein abweichendes Therapieschema empfohlen: 30 mg/m² KOF an Tag 1 und Tag 8 bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen [1]. Im Folgenden wird (entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage) lediglich auf das Therapieschema nach Fachinformation eingegangen.

Vinorelbin (oral)

Vinorelbin ist als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium IV) zugelassen, bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist. Vinorelbin als Weichkapsel wird üblicherweise in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF einmal wöchentlich für die ersten drei Anwendungen und anschließend in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF oral eingenommen. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Zustand des Patienten und nach dem gewählten Therapieschema [5].

Eribulin

Eribulin ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. Eribulin wird in einer Dosierung von 1,23 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus intravenös verabreicht [6].

Doxorubicin

Doxorubicin ist zugelassen für die Behandlung des Mammakarzinoms. Bei monotherapeutischer Anwendung wird eine Dosis von 60-75 mg/m² KOF intravenös alle drei Wochen empfohlen. Zur Vermeidung einer Kardiomyopathie wird empfohlen, eine kumulative lebenslange Gesamtdosis von Doxorubicin (einschließlich damit verwandter Substanzen wie Daunorubicin) von 450-550 mg/m² KOF nicht zu überschreiten [7].

Doxorubicin PEG-liposomale Formulierung

Doxorubicin in polyethylenglykosilierter, liposomaler Formulierung ist indiziert als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko. Doxorubicin in polyethylenglykosilierter, liposomaler Formulierung wird in einer Dosis von 50 mg/m² KOF einmal alle vier Wochen intravenös verabreicht, solange die Krankheit nicht fortschreitet und die Patientin die Behandlung toleriert [8].

Epirubicin

Epirubicin wird zur Behandlung des Mammakarzinoms eingesetzt. Bei monotherapeutischer Anwendung wird eine Dosis von 75-90 mg/m² KOF intravenös alle drei Wochen empfohlen.

Um eine kardiale Toxizität zu vermeiden, sollte eine kumulative Gesamtdosis von 900-1.000 mg/m² KOF Epirubicin nicht überschritten werden [9].

Docetaxel

Docetaxel als Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben. Docetaxel wird als einstündige Infusion alle drei Wochen gegeben. Die Dosierung beträgt dabei 100 mg/m² KOF [10].

Paclitaxel

Als Monotherapie ist Paclitaxel für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthrazyklin nicht angezeigt ist. Die Dosierung gemäß Fachinformation von Paclitaxel ist 175 mg/m² KOF, verabreicht über einen Zeitraum von drei Stunden, mit drei Wochen Pause zwischen den Therapiekursen [11].

Paclitaxel Nanopartikel-Formulierung

Die Nanopartikel-Formulierung von Paclitaxel ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. Die Dosierung gemäß Fachinformation für Paclitaxel als Nanopartikel-Formulierung beträgt 260 mg/m² KOF, gegeben als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen [12].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben. ^a	Täglich, kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Capecitabin (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	In Zyklen	238
Vinorelbin (i.v.)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	In Zyklen	52
Vinorelbin (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	In Zyklen	52
Eribulin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	In Zyklen	34

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	In Zyklen	6-9 ^b
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	In Zyklen	13
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	In Zyklen	10-13 ^c
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	In Zyklen	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	In Zyklen	17
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	In Zyklen	17

a: 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.

b: Basierend auf einer kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m² KOF sowie einer Dosierung von 60-75 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation.

c: Basierend auf einer kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m² KOF sowie einer Dosierung von 75-90 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation.

Quellen: Fachinformationen [2-12].

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, i.v.: intravenös, KOF: Körperoberfläche, PEG: Polyethylenglycol

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.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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) ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^b (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben. ^c	365	600 mg (≙ 4 Tabl.) (2x täglich 2 Tabl. à 150 mg)	219.000 mg (≙ 1.460 Tabl.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	238	2x 2.150 mg (2x täglich 1.250 mg/m ² KOF) ^{d, e}	1.023.400 mg (2x238x2.150 mg)
Vinorelbin (i.v.)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	52	44-53 mg => 44-50 mg (25-30 mg/m ² KOF) ^{d, f}	2.288-2.600 mg (52x44 mg-52x50 mg)

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)^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)^b (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vinorelbin (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	52 ^{g, h}	3x110 mg (60 mg/m ² KOF) ^{d, i} 49x140 mg (80 mg/m ² KOF) ^{d, i}	7.190 mg (3x110 mg+ 49x140 mg)
Eribulin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	34	2 mg (1,23 mg/m ² KOF) ^d	68 mg (34x2 mg)
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	6-9 ^j	106-132 mg (60-75 mg/m ² KOF) ^d	792-954 mg (6x132 mg-9x106 mg)

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)^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)^b (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	13	88 mg (50 mg/m ² KOF) ^d	1.144 mg (13x88 mg)
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	10-13 ^k	132-158 mg (75-90 mg/m ² KOF) ^{d,1}	1.580-1.716 mg (10x158 mg- 13x132 mg)
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	17	176 mg (100 mg/m ² KOF) ^d	2.992 mg (17x176 mg)

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)^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)^b (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	17	308 mg (175 mg/m ² KOF) ^d	5.236 mg (17x308 mg)
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	17	458 mg (260 mg/m ² KOF) ^d	7.786 mg (17x458 mg)

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)^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)^b (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Angabe von gerundeten Werten.</p> <p>b: Der Jahresverbrauch wurde auf Basis von gerundeten Werten aus Spalte „Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)“ berechnet.</p> <p>c: 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>d: Für die Berechnung der Dosierung nach KOF wurde eine durchschnittliche KOF von 1,76 m² herangezogen. Zur Ermittlung dieses Wertes wurden die Durchschnittsmaße für Frauen nach Mikrozensus 2017 herangezogen und die KOF anhand der Formel nach Du Bois berechnet. Berechnungen der Dosis der jeweiligen Wirkstoffe (pro Gabe) erfolgten auf Basis des gerundeten Wertes für die KOF.</p> <p>e: In der Fachinformation ist für eine KOF von 1,67-1,78 m² KOF eine Dosis von 2.150 mg (für eine Dosierung von 1.250 mg/m² KOF) angegeben.</p> <p>f: Aufgrund der Obergrenze der Spanne, die recht knapp an 50 mg liegt, wird im Folgenden mit einer maximalen Dosierung von 50 mg gerechnet. Dieses Vorgehen wurde auch vom G-BA im Beschluss zu Eribulin (neues Anwendungsgebiet) (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-125) gewählt.</p> <p>g: Vinorelbin als Weichkapsel wird üblicherweise in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF einmal wöchentlich für die ersten drei Anwendungen und anschließend in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF oral eingenommen.</p> <p>h: Im Folgejahr entstehen für Vinorelbin (oral) höhere Kosten, da die Aufdosierung von 60 mg/m² KOF auf 80 mg/m² KOF aus dem ersten Jahr entfällt.</p> <p>i: In der Fachinformation ist für eine KOF von 1,75-1,84 m² eine Dosis von 110 mg (für eine Dosierung von 60 mg/KOF) und eine Dosis von 140 mg (für eine Dosierung von 80 mg/m² KOF) angegeben.</p> <p>j: Basierend auf einer kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m² KOF sowie einer Dosierung von 60-75 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation.</p> <p>k: Basierend auf einer kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m² KOF sowie einer Dosierung von 75-90 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation.</p> <p>l: Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50-80 mg/m² bzw. 60-75 mg/m²; Epirubicin: 75-90 mg/m² bzw. 60-90 mg/m²). Für die Darstellung der Kosten wurde die Spanne gewählt, die im G-BA-Beschlusses zu Eribulin (neues Anwendungsgebiet) (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-125) verwendet wurde (Doxorubicin: 60-75 mg/m²; Epirubicin: 75-90 mg/m²).</p> <p>Quellen: Fachinformationen [2-12, 14, 15], Mikrozensus 2017 [16].</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, i.v.: intravenös, KOF: Körperoberfläche, PEG: Polyethylenglycol, Tabl.: Tabletten</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

Die Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [2-12, 14, 15].

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF erfolgte die Berechnung der KOF auf Basis der Formel von Du Bois.

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Für Körpergewicht und Körpergröße wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt [16]. Da Männern nur einen Anteil von ca. 1% aller Brustkrebsfälle ausmachen (siehe Abschnitt 3.2.3), scheint es bei der Berechnung sinnvoll, ein weitgehend geschlechtsspezifisches Vorgehen zu wählen. Entsprechend wurden die Körpermaße für Frauen herangezogen: 1,66 m durchschnittliche Körpergröße, 68,7 kg durchschnittliches Körpergewicht. Hieraus berechnet sich eine KOF von 1,76 m².

Anmerkungen

Capecitabin

In der Fachinformation von Capecitabin ist für eine KOF von 1,67-1,78 m² eine Dosis von 2.150 mg (für eine Dosierung von 1.250 mg/m² KOF) angegeben [3].

Vinorelbin (i.v.)

Die Spanne der Dosis einer Einmalgabe für Vinorelbin (i.v.) liegt bei 44-53 mg [4]. Aufgrund der Obergrenze der Spanne, die recht knapp an 50 mg liegt, wird im Folgenden mit einer maximalen Dosierung von 50 mg gerechnet. Dieses Vorgehen wurde auch vom G-BA im Beschluss zu Eribulin (neues Anwendungsgebiet) (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-125) gewählt.

Vinorelbin (oral)

Vinorelbin als Weichkapsel wird üblicherweise in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF einmal wöchentlich für die ersten drei Anwendungen und anschließend in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF oral eingenommen. In der Fachinformation ist für eine KOF von 1,75-1,84 m² eine Dosis von 110 mg (für eine Dosierung von 60 mg/m² KOF) und eine Dosis von 140 mg (für eine Dosierung von 80 mg/m² KOF) angegeben [5].

Aufgrund der Aufdosierung zu Beginn der Therapie entstehen für Vinorelbin (oral) im zweiten Jahr der Behandlung höhere Kosten, da die Aufdosierung von 60 mg/m² KOF auf 80 mg/m² KOF aus dem ersten Jahr entfällt.

Doxorubicin

Für Doxorubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (50-80 mg/m² KOF [14] bzw. 60-75 mg/m² KOF [7]). Für die Darstellung der Kosten wurde die Spanne von 60-75 mg/m² gewählt, entsprechend des G-BA-Beschlusses zu Eribulin (neues Anwendungsgebiet) (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-125).

Epirubicin

Für Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (75-90 mg/m² KOF [9] bzw. 60-90 mg/m² KOF [15]). Für die Darstellung der Kosten wurde die Spanne von 75-90 mg/m² gewählt, entsprechend des G-BA-Beschlusses zu Eribulin (neues Anwendungsgebiet) (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-125).

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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 (oral)	Lynparza® (AstraZeneca) 6.730,08 € (Packung mit 112 Tabletten à 150 mg)	6.347,23 € (6.730,08 €–381,08 €–1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Capecitabin (oral)	XELODA (Roche) FB ^a : 34,26 € (Packung mit 60 Filmtabletten à 150 mg) FB ^a : 151,51 € (Packung mit 120 Filmtabletten à 500 mg)	27,23 € (34,26 €–5,26 €–1,77 €) 114,82 € (151,51 €–34,92 €–1,77 €)

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
Vinorelbin (i.v.)	VINORELBIN PhaRes (Pharma Resourc.) 156,38 € (Infusionslösungskonzentrat: 50 mg à 10 mg/ml, 1 Stück)	136,21 € (156,38 €–18,40 €–1,77 €)
Vinorelbin (oral)	NAVELBINE (Pierre Fabre P.) 627,49 € (Packung mit 4 Weichkapseln à 30 mg) 412,56 € (Packung mit 1 Weichkapsel à 80 mg)	591,59 € (627,49 €–34,13 €–1,77 €) 388,56 € (412,56 €–22,23 €–1,77 €)
Eribulin	HALAVEN Eisai (Eisai) 418,82 € (Injektionslösung: 2 ml mit 0,44 mg/ml)	394,47 € (418,82 €–22,58 €–1,77 €)
Doxorubicin	DOXORUBICIN HCl Vitane (Vitane Pharma) FB ^a : 39,98 € (Injektionslösung: 10 mg à 2 mg/ml, 1 Stück) FB ^a : 150,93 € (Injektionslösung: 50 mg à 2 mg/ml, 1 Stück)	35,93 € (39,98 €–2,28 €–,77 €) 138,10 € (150,93 €–11,06 €–1,77 €)
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	CAELYX (Janssen Cilag) 752,38 € (Infusionslösungskonzentrat: 20 mg/10 ml, 1 Stück) 1.865,75 € (Infusionslösungskonzentrat: 50 mg/25 ml, 1 Stück)	708,49 € (752,38 €–42,12 €–1,77 €) 1.749,27 € (1.865,75 €–114,71 €–1,77 €)

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
Epirubicin	EPIRUBICIN onkovis (Onkovis) 72,32 € (Injektionslösung: 20 mg, 1 Stück) 301,78 € (Injektionslösung: 100 mg, 1 Stück) EPI TEVA (Teva) 39,12 € (Durchstechflasche: 10 mg à 2 mg/ml, 1 Stück) 445,06 € (Durchstechflasche: 150 mg à 2 mg/ml, 1 Stück)	67,64 € (72,32 €–2,91 €–1,77 €) 286,21 € (301,78 €–13,80 €–1,77 €) 36,01 € (39,12 €–1,34 €–1,77 €) 422,69 € (445,06 €–20,60 €–1,77 €)
Docetaxel	DOCETAXEL axios (axios) 172,35 € (Infusionslösungskonzentrat: 20 mg à 20 mg/ml, 1 Stück) 1.397,30 € (Infusionslösungskonzentrat: 160 mg à 20 mg/ml, 1 Stück)	162,92 € (172,35 €–7,66 €–1,77 €) 1.220,09 € (1.397,30 €–175,44 €–1,77 €)
Paclitaxel	PACLITAXEL Kabi (Fresenius Kabi) 115,16 € (Infusionslösungskonzentrat: 30 mg à 6 mg/ml, 1 Stück) 1.060,39 € (Infusionslösungskonzentrat: 300 mg à 6 mg/ml, 1 Stück)	108,45 € (115,16 €–4,94 €–1,77 €) 1.008,82 € (1.060,39 €–49,80 €–1,77 €)
Paclitaxel (Nanopartikel- Formulierung)	ABRAXANE (Celgene) 422,84 € (100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension à 5 mg/ml, 1 Stück)	398,27 € (422,84 €–22,8 €–1,77 €)
<p>a: Bei Festbetragsarzneimittel kann nach § 130a Abs. 3b SGB V ein 10%iger Abschlag anfallen. Aufgrund ablösender Regelungen seitens der Hersteller fällt dieser jedoch nicht bei allen Präparaten an und es können abweichende Kosten bei der GKV entstehen. Zur Auswahl des günstigsten Präparats wurden für Arzneimittel mit Festbetrag die Angaben für Rabatte aus der Lauer-Taxe berücksichtigt.</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe [17].</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, FB: Festbetrag, i.v.: intravenös, PEG: Polyethylenglycol, SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2019) entnommen [17]. Die Kostenberechnung für Wirkstoffe, die nicht einem Festbetrag unterliegen, wird im Folgenden beispielhaft erklärt:

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

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V
7% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens: 381,08 €
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V: 1,77 €

Für Arzneimittel mit einem Festbetrag errechnet sich der Preis aus dem Festbetrag (z. B. Capecitabin [60 Tabletten à 150 mg]: 34,26 €) abzüglich:

- Generikarabatt gemäß Absatz 3b § 130a SGB V¹
10% vom Herstellerabgabepreis: 5,26 €

Aufgrund ablösender Regelungen seitens der Hersteller fällt der Generikarabatt jedoch nicht bei allen Präparaten an und es können abweichende Kosten bei der GKV entstehen.

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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

¹ Zur Auswahl des günstigsten Präparats wurden für Arzneimittel mit Festbetrag die Angaben für Rabatte aus der Lauer-Taxe berücksichtigt.

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 3-13: 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 Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben. ^a	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Augenärztliche Untersuchung, Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr Augenärztliche Untersuchung, Grundpauschale 60. Lebensjahr	1	4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
Vinorelbin (i.v.)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	52
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	1	52
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	52
		Neurologische Untersuchungen	Patienten-individuell	Patienten-individuell
		Begleitmedikation antiemetische Therapie	- ^b	- ^b
Vinorelbin (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	52
		Neurologische Untersuchungen	Patienten-individuell	Patienten-individuell
		Kontrolle Elektrolyte (Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium)	1	52
		Kontrolle Leberfunktion (AST, ALT, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Bilirubin gesamt)	1	52
		Kontrolle Nierenfunktion (Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C)	1	52
		Begleitmedikation antiemetische Therapie (Ondansetron)	1	52
		Begleitmedikation antiemetische Therapie (Dexamethason)	1	52

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
Eribulin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2	34
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	2	34
		Überwachung auf eine periphere motorische oder sensorische Neuropathie	Patienten-individuell	Patienten-individuell
		Kontrolle Elektrolyte (Kalium, Magnesium)	1	17
		Begleitmedikation antiemetische Therapie (Metoclopramid)	2	34
		Verabreichung von G-CSF (Filgrastim)	Patienten-individuell	Patienten-individuell
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	6-9
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	1	6-9
		- Praxisklinische Betreuung 6 h		
		Röntgenaufnahmen der Lunge und des Thorax	1	6 ^c
		EKG	1	6 ^c
		Duplex-Echokardiografie (Farbduplex)	1	6 ^c
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	6-9
		Kontrolle Leberfunktion (AST, ALT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt)	1	6-9
		Kontrolle Nierenfunktion (Harnsäure)	1	6-9
		Bestimmung LDH	1	6-9
		Begleitmedikation antiemetische Therapie (Ondansetron)	1	6-9
		Begleitmedikation antiemetische Therapie (Dexamethason)	3	18-27
Begleitmedikation Allopurinol	täglich	126-189		

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
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	13
		Praxisklinische Betreuung 2 h	1	13
		EKG	1	13
		Duplex-Echokardiografie (Farbduplex)	1	13
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	13
		Kontrolle Leberfunktion (AST, ALT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt)	1	13
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	10-13
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	1	10-13
		EKG	1	10-13
		Duplex-Echokardiografie (Farbduplex)	1	10-13
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	10-13
		Kontrolle Leberfunktion (AST, ALT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt)	1	10-13
		Kontrolle Nierenfunktion (Kreatinin, Harnsäure)	1	10-13
		Kontrolle Elektrolyte (Kalium, Calcium)	1	10-13
Begleitmedikation Allopurinol	täglich	210-273		

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
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	17
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	17
		Prämedikation (Dexamethason)	3	51
		Prophylaktische G-CSF-Gabe (Filgrastim)	Patienten-individuell	Patienten-individuell
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17
		Praxisklinische Betreuung 2 h	1	17
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	17
		Prämedikation (Dexamethason)	2	34
		Prämedikation (Dimetinden ^d)	1	17
		Prämedikation (Cimetidin)	1	17

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
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	1	17
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	17
		Begleitmedikation antiemetische Therapie (Metoclopramid)	1	17

a: 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.

b: Vinorelbin (i.v.) hat ein minimales emetogenes Potenzial und es werden daher keine Maßnahmen empfohlen [18]. Es werden daher keine regelhaften Kosten dafür veranschlagt (siehe auch Tabelle 3-14).

c: Zu Beginn der Therapie und nach einer kumulativen Dosis von 100 mg/m².

d: In der Fachinformation von Paclitaxel ist Diphenhydramin, oder ein vergleichbares Antihistaminikum wie z. B. Chlorpheniramin angegeben. Da in Deutschland keine Injektionslösungen für Diphenhydramin und Chlorpheniramin im Vertrieb sind, wurde als alternatives Antihistaminikum (zur Injektion) Dimetinden gewählt.

Quellen: Fachinformationen [2-12], Mikrozensus 2017 [16], Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [19], Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung, Lauer-Taxe [17], Leitlinien [18, 20].

ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EKG: Elektrokardiogramm, G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, i.v.: intravenös, LDH: Laktat-Dehydrogenase, PEG: Polyethylenglycol

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Tabelle 3-13 enthält die anhand der jeweiligen Fachinformationen ermittelten zusätzlichen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT [2-6, 8, 10-12, 14, 15]. Sofern in den Fachinformationen genaue Angaben zur Regelmäßigkeit der zusätzlichen GKV-Leistung fehlten, wurden Annahmen zur Häufigkeit getroffen, die sich vorrangig an der Zyklanzahl der jeweiligen Therapie oder der S3-Leitlinie Supportivtherapie orientieren (siehe Tabelle 3-9) [20]. Wurden in der Fachinformation die Laborparameter zur Bestimmung der Nieren- und Leberfunktion sowie zur Kontrolle der Elektrolyte nicht eindeutig bestimmt, wurden alle in der Praxis jeweils üblichen Laborparameter aufgeführt.

In den Fachinformationen von Vinorelbin, Eribulin, Doxorubicin, Docetaxel, Paclitaxel und Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung) wird eine Medikation zur Antiemese empfohlen [5, 6, 12, 14]. Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinien zur antiemetischen Therapie der DGHO sowie der S3-Leitlinie zu unterstützenden Therapien bei onkologischen Patienten richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der eingesetzten Wirkstoffe (siehe Tabelle 3-14) [18, 20].

Tabelle 3-14: Antiemetische Therapie auf Basis des emetogenen Potenzials

Emetogenes Potenzial	Wirkstoff (zVT)	Empfohlene antiemetische Therapie
Hoch	–	Akut (Tag 1): NK ₁ -Rezeptor-Antagonist + 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist + Dexamethason Verzögert (Tag 2+3): NK ₁ -Rezeptor-Antagonist + Dexamethason
Moderat	Vinorelbin (oral)	Akut (Tag 1): 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist + Dexamethason
Moderat	Doxorubicin, Epirubicin	Akut (Tag 1): 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist + Dexamethason Verzögert (Tag 2+3): Dexamethason
Gering	Eribulin, Docetaxel, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, liposomales Doxorubicin	Akut (Tag 1): 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist oder Dexamethason oder Metoclopramid Verzögert: Keine Therapie/Prophylaxe empfohlen
Minimal	Vinorelbin (i.v.)	Keine Therapie/Prophylaxe empfohlen
Quellen: [18, 20]. 5-HT: 5-Hydroxytryptamin, i.v.: intravenös, NK1: Neurokinin 1, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Als 5-Hydroxytryptamin (5-HT₃)-Rezeptor-Antagonisten stehen die Wirkstoffe Granisetron, Ondansetron, Palonosetron und Tropisetron zur Verfügung. Die tägliche Einmalgabe und die geringste wirksame Dosis sind ausreichend. Die Wirkstoffe in dieser Gruppe werden in der DGHO-Leitlinie bezüglich akuter Übelkeit und Erbrechen als gleichwertig erachtet [18]. Lediglich Palonosetron ist auch in der verzögerten Phase wirksam. Die empfohlenen Dosierungen zu den 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason sowie Metoclopramid sind in Tabelle 3-15 aufgeführt.

Tabelle 3-15: Empfohlene Dosierung der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason und Metoclopramid

Wirkstoff	Empfohlene Dosis
5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten	
Granisetron	2 mg oral oder 1 mg intravenös
Ondansetron	16 mg oral oder 8 mg intravenös
Palonosetron	0,5 mg oral oder 0,25 mg intravenös
Tropisetron	5 mg oral oder intravenös
Dexamethason	
Dexamethason	Moderat emetogene Risikogruppe (akut und verzögert): 8 mg oral oder intravenös Gering emetogene Risikogruppe (akut): 4-8 mg oral oder intravenös
Metoclopramid	
Metoclopramid	Gering emetogene Risikogruppe (akut): keine Dosierung in den Leitlinien angegeben; laut Fachinformation von Metoclopramid 10-30 mg pro Tag [21]
Quelle: [18, 21]. 5-HT ₃ : 5-Hydroxytryptamin	

Unter den 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten stellt Ondansetron die günstigste Variante dar und wurde als Wirkstoff für die Berechnungen der Begleitmedikation herangezogen. Konnte als Begleitmedikation ein 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist, Dexamethason oder Metoclopramid gewählt werden, stellt in diesem Fall Metoclopramid die günstigere Variante dar und Metoclopramid wurde für die Berechnungen herangezogen.

Für Docetaxel und Eribulin wird in der Fachinformation eine Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) empfohlen. Die Anwendung von G-CSF soll, entsprechend der S3-Leitlinie für Supportive Therapien, nach Fachinformation von G-CSF erfolgen. Filgrastim ist hinsichtlich der Vermeidung der febrilen Neutropenie mit dem G-CSF Originalpräparat vergleichbar [20]. Die Häufigkeit und Dauer der Anwendung von G-CSF ist patientenindividuell, daher können hierfür keine konkreten Kosten veranschlagt werden.

Des Weiteren wird in der Fachinformation von Epirubicin und Doxorubicin eine Begleitmedikation mit Allopurinol empfohlen [7, 9].

Dosierungen für G-CSF und Allopurinol sind Tabelle 3-16 zu entnehmen.

Tabelle 3-16: Empfohlene Dosierung für G-CSF und Allopurinol

Wirkstoff	Empfohlene Dosis
G-CSF	
Filgrastim	0,5 Mio. E./kg/Tag (5 µg/kg/Tag) subkutan Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden. Die tägliche Therapie mit Filgrastim sollte so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. [22] ^a
Lenograstim	9,2 Mio. I.E. (150 µg) pro m ² [23]
Lipegfilgrastim	6 mg je Chemotherapiezyklus, 24 Stunden nach der Chemotherapiegabe [24]
Pegfilgrastim	6 mg je Chemotherapiezyklus, 24 Stunden nach der Chemotherapiegabe [25]
Allopurinol	
Allopurinol	100-300 mg/Tag oral [26]
a: Die prophylaktische G-CSF Gabe soll frühestens 24 h und nicht später als 3 Tage nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen, sofern im Protokoll keine andere Vorgabe angegeben ist. [20] Quellen: [20, 22-26]. E.: Einheit, G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, I.E.: Internationale Einheiten, Mio.: Million	

Grundsätzlich stellt Filgrastim basierend auf den aufgeführten Dosierungen die günstigste Variante unter den G-CSF dar. Da die Häufigkeit und Dauer der Anwendung von G-CSF patientenindividuell ist, können hierfür im Folgenden keine konkreten Jahrestherapiekosten veranschlagt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM: 02100)	6,17 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM: 02101)	16,99 €
Praxisklinische Betreuung 2 h (EBM: 01510)	54,33 €
Praxisklinische Betreuung 6 h (EBM: 01512)	151,95 €
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM: 32122)	1,10 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Augenärztliche Untersuchung, Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM: 06211)	13,96 €
Augenärztliche Untersuchung, Grundpauschale 60. Lebensjahr (EBM: 06212)	16,23 €
Kontrolle Elektrolyte Kalium (EBM: 32081) Calcium (EBM: 32082) Natrium (EBM: 32083) Chlorid (EBM: 32084) Magnesium (EBM: 32248)	0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 1,40 €
Kontrolle Leberfunktion AST (EBM: 32069) ALT (EBM: 32070) Alkalische Phosphatase (EBM: 32068) Gamma-GT (EBM: 32071) Bilirubin gesamt (EBM: 32058)	0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 €
Kontrolle Nierenfunktion Harnstoff (EBM: 32065) Harnsäure (EBM: 32064) Kreatinin Jaffé Methode (EBM: 32066) Cystatin C (EBM: 32463)	0,25 € 0,25 € 0,25 € 9,70 €
Bestimmung LDH (EBM: 32075)	0,25 €
Röntgenaufnahmen der Lunge und des Thorax (EBM: 34242)	31,93 €
EKG (EBM: 27320)	8,66 €
Duplex-Echokardiografie (Farbduplex) (EBM: 33022)	36,36 €
Begleitmedikation	Siehe Tabelle 3-18
Quellen: Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [19], Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung, Lauer-Taxe [17]. ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EKG: Elektrokardiogramm, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, LDH: Laktat-Dehydrogenase	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 3-17 beruhen auf der aktuellen Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, auf der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung sowie auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.05.2019).

Tabelle 3-18: Kosten der Begleitmedikationen

Wirkstoff	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient/ Packungen pro Patient	Preis/ Packung	Preis/ Anwendung im Jahresverbrauch pro Patient
Vinorelbin (oral) [18]					
Akute Therapie mit Ondansetron (moderate Emetogenität)	52 (1x pro Zyklus)	16 mg oral	104 Tabletten à 8 mg	30 Stück à 8 mg FB: 151,73 € => 149,96 €	519,86 € ^a
Akute Therapie mit Dexamethason (moderate Emetogenität)	52 (1x pro Zyklus)	8 mg oral	52 Tabletten à 8 mg	100 Stück à 8 mg FB: 123,07 € => 121,30 €	63,08 € ^a
Eribulin [18, 21, 22]					
Akute Therapie mit Metoclopramid (geringe Emetogenität)	34 (2x pro Zyklus)	10-30 mg oral	34 Tabletten à 10 mg - 102 Tabletten à 10 mg	100 Stück à 10 mg FB: 15,55 € => 13,24 €	4,50 € ^a - 13,50 € ^a
Filgrastim	Patienten-individuell	0,5 Mio. E./kg/Tag = 34,4 Mio. E/Tag ^b	1x Fertigspritze à 12 Mio. E/0,2 ml 1x Fertigspritze à 30 Mio. E/0,5 ml Oder 1x Fertigspritze à 48 Mio. E/0,8 ml	5 Fertigspritzen à 12 Mio. E/0,2 ml FB: 260,40 € => 258,63 € 5 Fertigspritzen à 30 Mio. E/0,5 ml FB: 608,55 € => 606,78 € Oder 5 Fertigspritzen à 48 Mio. E/0,8 ml FB: 946,45 € => 944,68 €	173,08 € pro Gabe Oder 188,94 € pro Gabe

Wirkstoff	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient/ Packungen pro Patient	Preis/ Packung	Preis/ Anwendung im Jahresverbrauch pro Patient
Doxorubicin [7, 18, 26]					
Akute Therapie mit Ondansetron (moderate Emetogenität)	6-9 ^c (1x pro Zyklus)	16 mg oral	24 Tabletten à 4 mg	1x 30 Stück à 4 mg FB: 90,34 € => 88,57 €	88,57 € ^d
			-	-	-
			36 Tabletten à 4 mg	1x 30 Stück à 4 mg FB: 90,34 € => 88,57 € 1x 6 Stück à 4 mg FB: 30,58 € => 28,81 €	117,38 € ^d
Akute Therapie mit Dexamethason (moderate Emetogenität)	6-9 ^c (1x pro Zyklus)	8 mg oral	18 Tabletten (6+12 Tabletten) à 8 mg	1x 20 Stück à 8 mg FB: 32,96 € => 30,99 €	30,99 € ^d
			-	-	-
Verzögerte Therapie mit Dexamethason (moderate Emetogenität)	12-18 ^c (2x pro Zyklus)	8 mg oral	27 Tabletten (9+18 Tabletten) à 8 mg	1x 20 Stück à 8 mg FB: 32,96 € => 31,19 € 1x 10 Stück à 8 mg FB: 21,73 € => 19,79 €	50,98 € ^d
Allopurinol	126-189 ^c (täglich für 6-9 Zyklen à 21 Tage)	100 mg-300 mg oral	126 Tabletten à 100 mg	1x 100 Stück à 100 mg FB: 12,53 € => 10,76 € 1x 30 Stück à 100 mg FB: 11,47 € => 9,70 €	20,46 € ^d
			-	-	-
			189 Tabletten à 300 mg	2x 100 Stück à 300 mg FB: 15,36 € => 13,28 €	26,56 € ^d

Wirkstoff	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient/ Packungen pro Patient	Preis/ Packung	Preis/ Anwendung im Jahresverbrauch pro Patient
Epirubicin [9, 26]					
Allopurinol	210-273 ^e (täglich für 10-13 Zyklen à 21 Tage)	100 mg- 300 mg oral	210 Tabletten à 100 mg	2x 100 Stück à 100 mg FB: 12,53 € => 10,76 € 1x 30 Stück à 100 mg FB: 11,47 € => 9,70 €	31,22 € ^d
			-	-	-
			273 Tabletten à 300 mg	3x 100 Stück à 300 mg FB: 15,36 € => 13,28 €	39,84 € ^d
Docetaxel [10, 22]					
Dexamethason	51 (3x pro Zyklus)	8 mg oral, 2x täglich	102 Tabletten à 8 mg	100 Stück à 8 mg FB: 123,07 € => 121,30 €	123,73 € ^a
Filgrastim	Patienten-individuell	0,5 Mio. E./kg/Tag = 34,4 Mio. E/Tag ^b	1x Fertigspritze à 12 Mio. E/0,2 ml 1x Fertigspritze à 30 Mio. E/0,5 ml Oder 1x Fertigspritze à 48 Mio. E/0,8 ml	5 Fertigspritzen à 12 Mio. E/0,2 ml FB: 260,40 € => 258,63 € 5 Fertigspritzen à 30 Mio. E/0,5 ml FB: 608,55 € => 606,78 € Oder 5 Fertigspritzen à 48 Mio. E/0,8 ml FB: 946,45 € => 944,68 €	173,08 € pro Gabe Oder 188,94 € pro Gabe

Wirkstoff	Behandlungs-tage pro Patienten pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient/ Packungen pro Patient	Preis/ Packung	Preis/ Anwendung im Jahresverbrauch pro Patient
Paclitaxel [11, 27]					
Dexamethason	34 (2x pro Zyklus)	20 mg oral	34 Tabletten à 20 mg	50 Stück à 20 mg FB: 118,55 € => 116,78 €	79,41 € ^a
Dimetinden ^f	17 (1x pro Zyklus)	1-2 Ampullen (à 4 mg)	17-34 Ampullen à 4 mg	5 Ampullen à 4 mg Apothekenabgabepreis: 18,56 € => 14,76 €	50,18 €-100,37 € ^a
Cimetidin	17 (1x pro Zyklus)	300 mg i.v.	34 Ampullen à 200 mg	10 Ampullen à 200 mg FB: 21,49 € => 18,97 €	64,50 € ^a
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung) [12, 18, 21]					
Akute Therapie mit Metoclopramid (geringe Emetogenität)	17 (1x pro Zyklus)	10-30 mg oral	17 Tabletten à 10 mg - 51 Tabletten à 10 mg	100 Stück à 10 mg FB: 15,55 € => 13,24 €	2,25 € ^a - 6,75 € ^a
<p>a: Da die Therapiedauer der Chemotherapie laut Fachinformation nicht beschränkt ist, wird bei der Berechnung der Begleitmedikation kein Verwurf berücksichtigt. Es wurden die Kosten pro Einheit (Tablette, Ampulle, Fertigspritze) berechnet und mit der benötigten Einheit (Tablette, Ampulle, Fertigspritze) multipliziert.</p> <p>b: Für die Dosierung wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 68,7 kg [16] herangezogen.</p> <p>c: Die Therapie mit Doxorubicin wird für maximal 6-9 Zyklen à 21 Tage/Zyklus durchgeführt, aufgrund einer maximalen kumulativen Dosis für den Wirkstoff.</p> <p>d: Die Therapiedauer der Chemotherapie ist aufgrund einer maximalen kumulativen Dosis beschränkt. Für die Begleitmedikation wurde ein Verwurf berücksichtigt.</p> <p>e: Die Therapie mit Epirubicin wird für maximal 10-13 Zyklen à 21 Tage/Zyklus durchgeführt, aufgrund einer maximalen kumulativen Dosis für den Wirkstoff.</p> <p>f: In der Fachinformation von Paclitaxel ist Diphenhydramin, oder ein vergleichbares Antihistaminikum wie z. B. Chlorpheniramin angegeben. Da in Deutschland keine Injektionslösungen für Diphenhydramin und Chlorpheniramin im Vertrieb sind, wurde als alternatives Antihistaminikum (zur Injektion) Dimetinden gewählt.</p> <p>E.: Einheit, FB: Festbetrag, i.v.: intravenös, Mio.: Million</p>					

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 3-19: 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 ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben. ^c	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	14,30 €	6.578,00 € - 10.081,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Augenärztliche Untersuchung, Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr	55,84 €	25.686,40 €
		- Augenärztliche Untersuchung, Grundpauschale ab 60. Lebensjahr	- 64,92 €	- 45.768,60 €
Vinorelbin (i.v.)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	4.212,00 €	2.111.418,40 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	320,84 €	-
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	57,20 €	3.235.978,20 €
		Summe	4.590,04 €	
Vinorelbin (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	57,20 €	625.756,40 € - 959.039,70 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
	Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Kontrolle Elektrolyte (Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium)	124,80 €	
		Kontrolle Leberfunktion (AST, ALT, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Bilirubin gesamt)	65,00 €	
		Kontrolle Nierenfunktion (Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C)	530,40 €	
		Begleitmedikation antiemetische Therapie (Ondansetron, Dexamethason)	582,94 €	
		Summe	1.360,34 €	
Eribulin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2.754,00 €	1.299.017,00 € - 1.997.229,75 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	37,40 €	
		Kontrolle Elektrolyte (Kalium, Magnesium)	28,05 €	
		Begleitmedikation antiemetische Therapie (Metoclopramid)	4,50 € - 13,50 €	
		Summe	2.823,95 € - 2.832,95 €	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	486,00 € - 729,00 €	524.556,40 € - 1.957.481,85 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten - Betreuung 6 h	37,02 € - 1.367,55 €	
		Röntgenaufnahmen der Lunge und des Thorax	191,58 €	
		EKG	51,96 €	
		Duplex-Echokardiografie (Farbduplex)	218,16 €	
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	6,60 € - 9,90 €	
		Kontrolle Leberfunktion (AST, ALT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt)	6,00 € - 9,00 €	
		Kontrolle Nierenfunktion (Harnsäure)	1,50 € - 2,25 €	
		Bestimmung LDH	1,50 € - 2,25 €	
		Begleitmedikation antiemetische Therapie (Ondansetron, Dexamethason)	119,56 € - 168,36 €	
		Begleitmedikation Allopurinol	20,46 € - 26,56 €	
		Summe	1.140,34 € - 2.776,57 €	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.053,00 €	1.091.051,00 € - 1.672.154,25 €
		Praxisklinische Betreuung 2 h	706,29 €	
		EKG	112,58 €	
		Duplex-Echokardiografie (Farbduplex)	472,68 €	
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	14,30 €	
		Kontrolle Leberfunktion (AST, ALT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt)	13,00 €	
		Summe	2.371,85 €	
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	810,00 € - 1.053,00 €	636.695,20 € - 1.268.020,05 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	61,7 € - 80,21 €	
		EKG	86,6 € - 112,58 €	
		Duplex-Echokardiografie (Farbduplex)	363,6 € - 472,68 €	
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	11,00 € - 14,30 €	

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 ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
		Kontrolle Leberfunktion (AST, ALT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt)	10,00 € - 13,00 €	
		Kontrolle Nierenfunktion (Kreatinin, Harnsäure)	5,00 € - 6,50 €	
		Kontrolle Elektrolyte (Kalium, Calcium)	5,00 € - 6,50 €	
		Begleitmedikation Allopurinol	31,22 € - 39,84 €	
		Summe	1.384,12 € - 1.798,61 €	
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.377,00 €	831.799,60 € - 1.274.823,30 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	288,83 €	
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	18,70 €	
		Prämedikation (Dexamethason)	123,73 €	
		Summe	1.808,26 €	
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.377,00 €	1.156.164,00 € - 1.807.330,95 €
		Praxisklinische Betreuung 2 h	923,61 €	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
	fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	18,70 €	
		Prämedikation (Dexamethason, Dimetinden, Cimetidin)	194,09 € - 244,28 €	
		Summe	2.513,40 € - 2.563,59 €	
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.377,00 €	691.306,40 € -
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	104,89 €	1.062.674,70 €
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	18,70 €	
		Begleitmedikation antiemetische Therapie (Metoclopramid)	2,25 € - 6,75 €	
		Summe	1.502,84 € - 1.507,34 €	

a: Patientenindividuelle zusätzliche GKV-Leisten werden in dieser Tabelle nicht mehr mit aufgeführt.

b: Entsprechend Tabelle 3-8 wurde die Spanne von 460–705 Patienten für die Berechnung verwendet.

c: 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.

Quellen: Fachinformationen [2-12, 21, 26, 27], Mikrozensus 2017 [16], Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [19], Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung, Lauer-Taxe [17].

ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EKG: Elektrokardiogramm, G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, i.v.: intravenös, LDH: Laktat-Dehydrogenase, PEG: Polyethylenglycol

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8) 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 3-20: 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 ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b, c}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben. ^d	82.754,98 € (14,30 €+82.740,68 €)	38.067.290,80 € - 58.342.260,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie^e			
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	2.093,68 € (55,84 €+2.037,84 €) - 2.102,76 € (64,92 €+2.037,84 €)	963.092,80 € - 1.482.445,80 €
Vinorelbin (i.v.)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	11.672,96 € (4.590,04 € +7.082,92 €)	5.369.561,60 € - 8.229.436,80 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b, c}
Vinorelbine (oral)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	36.503,11 € (1.360,34 €+35.142,77 €)	16.791.430,60 € - 25.734.692,55 €
Eribulin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben.	43.059,89 € (2.823,95 €+40.235,94 €) - 43.068,89 € (2.832,95 €+40.235,94 €)	19.807.549,40 € - 30.363.567,45 €
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.	3.626,14 € (1.140,34 €+ 2.485,80 €) - 5.585,74 € (2.776,57 €+ 2.809,17 €)	1.668.024,40 € - 3.937.946,70 €
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.	43.533,10 € (2.371,85 €+41.161,25 €)	20.025.226,00 € - 30.690.835,50 €
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.	5.599,02 € (1.384,12 € +4.214,90 €) - 7.761,71 € (1.798,61 € +5.963,10 €)	2.575.549,20 € - 5.472.005,55 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b, c}
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.	25.319,43 € (1.808,26 €+23.511,17 €)	11.646.937,80 € - 17.850.198,15 €
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.	21.506,99 € (2.513,40 €+18.993,59 €) - 21.557,18 € (2.563,59 €+18.993,59 €)	9.893.215,40 € - 15.197.811,90 €
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen.	35.355,79 € (1.502,84 €+33.852,95 €) - 35.360,29 € (1.507,34 €+33.852,95 €)	16.263.663,40 € - 24.929.004,45 €

a: Gesamtkosten (zusätzliche GKV-Kosten+Arzneimittelkosten)

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

c: Entsprechend Tabelle 3-8 wurde die Spanne von 460–705 Patienten für die Berechnung verwendet.

d: 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.

e: Die Kosten für Kombinationstherapien ergeben sich näherungsweise aus der Addition der Kosten der in der Kombination enthaltenen einzelnen Wirkstoffe (Abweichungen können sich ergeben, falls in der Kombination abweichende Dosierungen der Wirkstoffe eingesetzt werden).

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, i.v.: intravenös, PEG: Polyethylenglycol,

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.

Olaparib ist der erste zugelassene Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses. Mit Olaparib und Talazoparib wurden kurz hintereinander zwei PARP-Inhibitoren für die Behandlung des fortgeschrittenen HER2-negativen Brustkrebses zugelassen. Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der auf BRCA1/2-Mutation positiv getesteten Patienten in der Zielpopulation damit behandelt werden. Es ist derzeit jedoch nicht abschätzbar, wie sich die Anteile zwischen den beiden Wirkstoffen verteilen werden.

Kontraindikationen/Hinweise bei besonderen Populationen

Aufgrund von Kontraindikationen und Hinweisen bei besonderen Populationen sollten gemäß Fachinformation von Olaparib innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen und sollte nur stattfinden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.
- Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen.
- Patienten mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die während der Behandlung und bis 1 Monat nach der letzten Dosis stillen.
- Patienten während der Schwangerschaft bzw. im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden.

Für keine der aufgezählten Gruppen gibt es belastbare Informationen, die zur Ermittlung einer Schätzzahl hinsichtlich ihres durchschnittlichen Anteils an der gesamten Zielpopulation herangezogen werden könnten.

Therapieabbrüche

Ein Unterbrechen bzw. der Abbruch einer Therapie mit Olaparib ist gemäß Fachinformation vorgesehen für:

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

In der Studie OlympiAD kam es in wenigen Fällen zum Abbruch der Therapie mit Olaparib. Ca. 4,9% der Patienten im Olaparib-Arm brachen innerhalb der Studie OlympiAD die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab, im Vergleichsarm waren es ca. 7,7% der Patienten (siehe Modul 4A).

Ambulanter Versorgungsbereich

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

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnittes ergeben sich keine erheblichen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten, die über die bereits weite Spanne hinausgehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 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 [2-12, 21, 26, 27]. Die Preise der Therapien wurde der Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>, Stand: 01. Mai 2019) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte (Herstellerrabatt, Generikarabatt und Apothekenrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V; <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html> bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vom 20. Juli 2013 [28]) berechnet. Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog [19] entnommen. Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung stammen aus Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung.

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. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.1.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
2. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: April 2019.
3. KRKA d.d. Fachinformation. Ecansya® 150 mg/300 mg/500 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2016.
4. Pharma Resources GmbH. Fachinformation. Vinorelbin PhaRes 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2015.

5. Pierre Fabre Pharma GmbH. Fachinformation. Navelbine 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln. Stand: November 2013.
6. Eisai GmbH. Fachinformation. Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2019.
7. TEVA GmbH. Fachinformation. Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2016.
8. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2018.
9. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation. Riboepi®. Stand: Februar 2017.
10. Hexal AG. Fachinformation. Doce NC® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2017.
11. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation. Paclitaxel Aurobindo 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2016.
12. Celgene Europe B.V. Fachinformation. Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Stand: Juli 2018.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-251: Olaparib zur Behandlung des mit Chemotherapie vorbehandelten, BRCA-mutierten, HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinoms. 2018.
14. Hikma Farmacêutica (Portugal). Fachinformation. Ribodoxo® 2 mg/ml. Stand: August 2018.
15. axios Pharma GmbH. Fachinformation. axirubicin-e® 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juni 2008.
16. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html>. [Zugriff am: 02.05.2019]
17. Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO® LAUER-Taxe. Stand 01.05.2019. 2019.
18. Jordan K, Jahn F, Feyer P, Karthaus M, Oechsle K, Strasser F, et al. Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie. 2018.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. Stand: April 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 06.05.2019]
20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1, 2017 AWMF Registernummer: 032-054OL. 2017. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OL1_S3_Supportiv_2017-05.pdf. [Zugriff am: 02.05.2019]
21. ratiopharm GmbH. Fachinformation. MCP-ratiopharm® 10 mg Tabletten. Stand: August 2016.
22. ratiopharm GmbH. Fachinformation. Ratiograstim Injektions- oder Infusionslösung. Stand: Mai 2018.
23. Chugai Pharma Germany GmbH. Fachinformation. Granocyte® 13 Millionen IE/ml, Granocyte® 34 Millionen IE/ml. Stand: April 2019.

24. Teva B.V. Fachinformation. Lonquex 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2019.
25. Amgen Europe B.V. Fachinformation. Neulasta® 6 mg Injektionslösung. Stand: März 2019.
26. ratiopharm GmbH. Fachinformation. Allopurinol-ratiopharm® 100 mg/300 mg Tabletten. Stand: November 2018.
27. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation. Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar 2018.
28. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkasse, Berlin und dem Deutschen Apothekerverband. 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 EPAR-Produktinformation entnommen [1]. Aufgrund nachfolgender Zulassungserweiterungen werden zeitnah Änderungen in der EPAR-Produktinformation erfolgen.

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.

Vor Einleitung der Lynparza-Therapie bei Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (gBRCA1/2)-mutiertem, humanem-epidermale-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, metastasiertem Mammakarzinom muss eine schädigende oder vermutet schädigende gBRCA1/2-Mutation in der Keimbahn bestätigt werden. Der gBRCA1/2-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Daten zur klinischen Validierung eines BRCA1/2-Tests im Tumorgewebe sind für Brustkrebs derzeit nicht verfügbar.

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.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen.

Für eine erneute Behandlung mit Lynparza, nachdem ein erneutes Rezidiv aufgetreten ist, liegen keine Daten 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 (CTCAE-Grad 1 oder 2) Anämie, 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 12 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 Inzidenz des 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 mit 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 bzw. gBRCA2m ähnlich (1,4% versus 1,6%). 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 Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie und noch 3 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis von Lynparza zuverlässige Verhütungsmethoden 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, Enthaltbarkeit 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.

Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten in die Samenflüssigkeit übergehen. Männliche Patienten müssen während und noch 3 Monate nach der letzten Einnahme von

Lynparza beim Geschlechtsverkehr mit schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter ein Kondom verwenden. Partnerinnen männlicher Patienten müssen außerdem eine hocheffektive Verhütungsmethode anwenden, wenn sie im gebärfähigen Alter sind (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Während und noch 3 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza sollten männliche Patienten kein Sperma spenden.

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, Fatigue (einschließlich Asthenie), Erbrechen, Anämie, Diarrhö, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Husten, Dysgeusie, Dyspepsie, Neutropenie, Schwindel und Leukopenie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 1.525 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 3-21 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 3-21: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen	
	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 Thrombozytopenie ^a , 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	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 Häufig Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch	Häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit Gelegentlich Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	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, Abnahme des Hämoglobinwertes, Abnahme der Anzahl roter Blutzellen, Erythropenie und Abnahme des Hämatokritwertes ein; Neutropenie schließt die PTs Neutropenie, Granulozytopenie, Abnahme der Granulozytenanzahl und Abnahme der Neutrophilenanzahl, febrile Neutropenie, neutropenische Infektion und neutropenische Sepsis ein; Thrombozytopenie schließt die PTs Thrombozytopenie, Abnahme der Thrombozytenanzahl und Abnahme der Thrombozyten-Bildung ein; Leukopenie schließt die PTs Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein; Lymphopenie schließt die PTs Lymphopenie, Abnahme der Lymphozytenzahl und Abnahme des prozentualen Anteils der Lymphozyten ein; Husten schließt die PTs Husten und produktiver Husten ein; Ausschlag schließt die PTs Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag, pruritischer Ausschlag, exfoliativer Hautausschlag und generalisiertes Erythem ein; Überempfindlichkeit schließt die PTs Überempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel ein; Dermatitis schließt die PTs Dermatitis, allergische Dermatitis und exfoliative Dermatitis ein.</p> <p>CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Preferred Term</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 SOLO2 betrug die Inzidenz von Anämie 43,6% (19,5% mit CTCAE-Grad ≥ 3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betragen 16,9%, 8,2% bzw. 3,1%. 17,9% der mit Olaparib behandelten Patientinnen

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 15%, Thrombozyten 5%, Lymphozyten 30% und Leukozyten 20% (alle % sind als ungefähre Angaben zu verstehen).

Die Inzidenz von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens von niedrigen oder normalen Baseline-Werten bis über 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 Blut-Kreatininspiegel ca. 15%. Daten einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine mittlere Erhöhung bis zu 23% gegenüber Baseline, die im Zeitverlauf konsistent blieb und nach dem Behandlungsabbruch zur Baseline zurückkehrte, ohne offensichtliche klinische Folgen. 90% der Patienten hatten Baseline-Kreatininwerte von CTCAE-Grad 0 und 10% von CTCAE-Grad 1.

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit wurde im Allgemeinen sehr früh berichtet, das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der 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.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

Für ältere Patientinnen (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, 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 Extension of Indication Variation Assessment Report die in Tabelle 3-22 aufgelisteten Maßnahmen beschrieben [2].

Tabelle 3-22: 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: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4, • Gebrauchsinformation, Abschnitt 2. Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitt 4.4: Es werden Hinweise	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Gezielter follow-up Safety-Fragebogen • Kumulative Bewertung (mit jedem jährlichen PBRER zur Verfügung gestellt)

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

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<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: Aussendung einer DHPC (Dear Healthcare Professional Communication) für Verschreiber und Apotheker mit genauen Informationen zu den 2 Darreichungsformen</p>	<p>Routine</p>

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
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 Langzeittoxizität gegenüber Olaparib	Keine	Routine
Potenzieller inhibitorischer Effekt von Olaparib auf UGT1A4 und UGT1A9	Keine	Keine
DHPC: Dear Healthcare Professional Communication; PBRER: Periodic benefit-risk evaluation report; UGT1A4: UDP-Glucuronosyltransferase 1-4; UGT1A9: UDP-Glucuronosyltransferase 1-9.		

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, 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 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Alle Angaben zu den Anforderungen an einer 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 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 3-11 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 3-11 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 3-23: 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	„Vor Einleitung der Lynparza-Therapie bei Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>gBRCA1/2</i>)-mutiertem, humanem-epidermale-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, metastasiertem Mammakarzinom muss eine schädigende oder vermutet schädigende <i>gBRCA1/2</i> -Mutation in der Keimbahn bestätigt werden.“ (Seite 20, Abschnitt 4.2)	ja
2	Genetische Aufklärung der Patienten vor <i>gBRCA</i> -Analyse gemäß § 9 GenDG	„Patienten, die auf Mutationen der <i>BRCA1/2</i> -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 des Untersuchungsergebnisses - gemäß GenDG § 10 Abs.		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)
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>	nein
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, 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 Untersuchung eingeleitet werden.“ (Seite 22/23, Abschnitt 4.4)</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)
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, gBRCA: in der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, GenDG: Gendiagnostikgesetz			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-23 basieren auf den Angaben der EPAR-Produktinformation von Lynparza® [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-23 bei.

BRCA-Status

Vor Einleitung der Olaparib-Therapie in der vorliegenden Indikation bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem Brustkrebs muss eine schädigende oder vermutet schädigende gBRCA1/2-Mutation in der Keimbahn bestätigt werden (siehe Tabelle 3-23 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 Brustkrebs 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 HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom auf jeden Fall eine berechnungsfähige GOP im EBM enthalten sein, die den Nachweis der gBRCA1/2-Mutationen bei allen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, auch ohne familiäre Vorbelastung, erlaubt.

Genetische Aufklärung der Patienten

Patienten, die auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollten eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden (siehe Tabelle 3-23 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 Patienten mit einem BRCA-mutierten, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom 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 3-23 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.