Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist

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

Stand: 30.11.2020

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 9
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 11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 34
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 42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 82
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 88

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO 2014 15
Tabelle 3-2: Zusammenfassung des Gradings der epithelialen Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014 17
Tabelle 3-3: Inzidenz für ICD-10 C56 und C57 von 2010-2016 (ZfKD) und Extrapolation für 2021 25
Tabelle 3-4: Inzidenzdaten für ICD-10 C57, C57.0 aus Krebsregistern deutscher Bundesländer (Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein) 26
Tabelle 3-5: Inzidenz für ICD-10 C57 (ZfKD) sowie berechnete Inzidenzen für C57.0 für das Jahr 2021 27
Tabelle 3-6: Inzidenz für ICD-10 C56 und C57.0 für das Jahr 2021 27
Tabelle 3-7: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation 32
Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation 34
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 34
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 36
Tabelle 3-11: Hochrechnung und Inzidenz invasives epitheliales Ovarialkarzinom 40
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 50
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 53
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 55
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 58
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 59
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 60
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 60
Tabelle 3-20: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen 75
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung 80

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 84

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2015-2016, je 100.000 14
Abbildung 2: Histologische Klassifizierung des Ovarialkarzinoms 16
Abbildung 3: Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinom 21
Abbildung 4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation 28
Abbildung 5: Flow Chart zur Zielpopulation (QS-OVAR Kohorte 2016) 41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated Serine/Threonine Kinase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BARD1	BRCA1 Associated RING Domain 1
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BER	Basenexzisionsreparatur
Bev	Bevacizumab
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1/2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1/2
BRIP1	BRCA1 Interacting Protein C-Terminal Helicase 1
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cnLOH	Kopien-neutraler Verlust der Heterozygotie (copy neutral loss of heterozygosity)
CNV	Copy Number Variation
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450
DHPC	Dear Healthcare Professional Communication
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EOC	Epitheliales Ovarialkarzinom (Epithelial Ovarian Cancer)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union

Abkürzung	**Bedeutung**
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
FTC	Eileiterkarzinom (Fallopian Tube Cancer)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation (germline BRCA)
GIS	Genomische Instabilität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IU	International Unit
LK	Lymphknoten
LOH	Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity)
lpWGS	Low-pass Gesamtgenomsequenzierung (low pass whole genome sequencing)
MATE1	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 1-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion 1)
MATE2K	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 2-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion 2 – Kidney)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MRE11A	DNA Reparatur Protein MRE11A
MwSt.	Mehrwertsteuer
NBS1	Nibrin
NED	Kein nachweisbarer Tumor (No Evidence of Disease)
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3 (Organic Anion Transporter 3)
OATP1B1	Organo-Anion-Transporter Polypeptid B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide B1)
OC	Ovarialkarzinom

Abkürzung	Bedeutung
OCT1/OCT2	Organo-Kation-Transporter 1 und 2 (Organic Cation Transporters 1 and 2)
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PALB2	Partner And Localizer of BRCA2
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PPC	Primäres Peritonealkarzinom (Primary Peritoneal Cancer)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
Pt	Platin
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms
RAD50,51C,51D	DNA Reparatur Protein RAD50, RAD51C, RAD51D
res. tum.	Postoperativer Tumorrest
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
tBRCA	Tumor-BRCA
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumour-Node-Metastasis)
Tx	Taxan
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.1)

– 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Olaparib (Lynparza®) in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie

in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ergibt sich aus dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [2]: *die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab.*

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-250) mit dem G-BA fand am 16.12.2019 statt. In dessen Rahmen wurde für Olaparib *die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* als zVT bestimmt [2]. Dazu führt der G-BA aus, dass die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab nach Zulassungsstatus in Betracht kommt, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltete. In der vorliegenden Indikation kommt Olaparib nur in Frage, wenn ein Ansprechen auf die vorherige Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vorliegt. In diesem Fall wird eine Bevacizumab-Monotherapie im Anschluss an die Bevacizumab-haltige Primärtherapie fortgeführt [2, 3].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-250. 2019.
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ovarialkarzinom Diagnose und Prävalenz

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren hat seit 2019 die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane aus dem Jahre 2014 als Grundlage übernommen und fasst Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und Karzinome des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom) zusammen [1]. Die 2017 in Kraft getretene Aktualisierung der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) berücksichtigt diese Einteilung [2]. Eileiter- und peritoneale Neoplasien werden aufgrund ihres gleichen Ursprungs, vergleichbarer Molekularpathologie und klinischer Charakteristiken mit dem Ovarialkarzinom als eine Tumorentität verstanden [1, 3]. Daher werden im vorliegenden Dossier unter dem Begriff Ovarialkarzinom in der Regel alle drei Entitäten subsumiert.

Das Ovarialkarzinom verursacht bei den betroffenen Frauen in der Regel zunächst keine oder nur sehr unspezifische Symptome, die oft nicht in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung gesehen werden [3-5]. Ausgehend von den Ovarien, den Eileitern oder dem Peritoneum breitet sich der Tumor innerhalb des kleinen Beckens, des oberen Abdomens und schlussendlich in der gesamten Bauchhöhle aus [6]. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können zunächst direkt angrenzende Organe wie Harnblase oder Darm infiltriert werden, oder aber die Tumorzellen lösen sich vom primären Tumor ab, werden durch die Peritonealflüssigkeit durch das Peritoneum transportiert und verbreiten sich innerhalb der Bauchhöhle [1, 7]. Infiltrationen anderer Organe wie Milz, Leber, Lunge oder Pankreas sowie häufig auch Aszites kommen im fortgeschrittenen Stadium ebenfalls vor [1, 8]. Die betroffenen Frauen leiden in der Folge an uncharakteristischen Schmerzen im Becken und abdominalen Bereich, Fatigue, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen, Zunahme des Bauchumfangs ohne Gewichtszunahme, Gewichtszunahme oder -verlust, Verstopfung oder Diarrhö, Blutungen außerhalb der Monatsregel oder nach den Wechseljahren sowie Problemen bei der Nahrungsaufnahme [4, 8, 9]. Zusätzlich können Blasenauslassobstruktionen und Darmblockaden auftreten. Bei Ausbreitung der Erkrankung über das Zwerchfell mit pleuralen Ergüssen treten auch Dyspnoe und andere respiratorische Beschwerden auf [5, 9]. Die unspezifischen Beschwerden oder initialen Krankheitssymptome der Betroffenen werden oft nicht rechtzeitig in Verbindung mit

einer Tumorerkrankung gebracht. So verstreicht Zeit; Patientinnen konsultieren häufig erst verschiedene Ärzte, bis ein Verdacht auf ein Ovarialkarzinom entsteht und sie zur Abklärung in eine Klinik überwiesen werden. Bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom erfolgt in der Klinik eine genaue Anamnese (Symptome, familiäres Risiko, Reproduktion, Vor- und Begleiterkrankungen), körperliche Untersuchung sowie umfangreiche Diagnostik mit gynäkologischer Untersuchung, Ultraschall, bildgebenden Untersuchungen, Laboruntersuchungen und ggf. Gewebeentnahme. Auf Basis aller Ergebnisse erfolgt die Formulierung einer (vorläufigen) Diagnose sowie die Bestimmung des vorläufigen Krankheitsstadiums und die Planung einer Behandlungsstrategie, die zunächst primär das operative Vorgehen aber auch bereits die nachfolgende systemische Primärtherapie berücksichtigt. Erst nach der Operation liegt der vollständige Befund mit histologisch gesicherter Diagnose eines Ovarialkarzinoms und dem finalen Krankheitsstadium vor [4, 8, 9].

Nicht nur wegen fehlender oder unspezifischer Symptome, sondern auch aufgrund der Tatsache, dass bisher keine effektiven Früherkennungsmöglichkeiten für das Ovarialkarzinom vorhanden sind, wird die Erkrankung bei ca. 75% aller Patientinnen erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [1, 3, 4, 10].

Das Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) ist eine seltene und bösartige Erkrankung. In Deutschland stellte das Ovarialkarzinom mit 7.350 Neuerkrankungsfällen (3,1% aller bösartigen Krebsneuerkrankungen) im Jahr 2016 die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar [10]. Mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 43% und einem Anteil von 5,2% an den jährlich durch Krebs verursachten Sterbefällen bei Frauen zählt das Ovarialkarzinom zu den Krebserkrankungen mit eher schlechter Prognose. Die Erkrankungsraten steigen mit fortschreitendem Alter kontinuierlich an, wobei das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei 68 Jahren liegt (siehe Abbildung 1) [10]. In etwas weniger als 20% der Fälle wird die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert [11]. Generell geht ein hohes Erkrankungsalter mit einer schlechteren Prognose einher [12, 13].

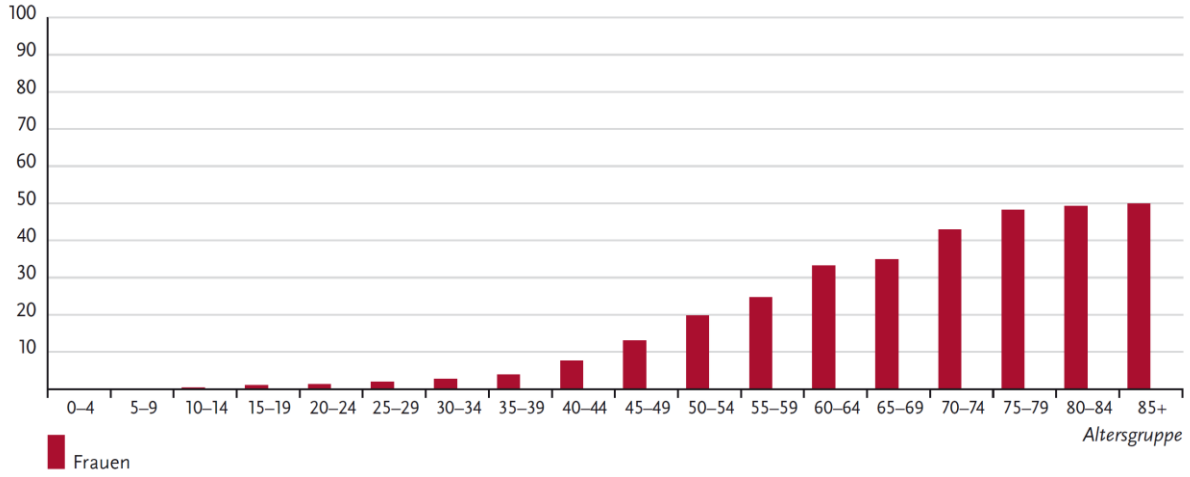

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2015-2016, je 100.000
Quelle: [10].
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Tumorstadien, Histologie und Grading

Das Ovarialkarzinom wird anhand von Tumorstadien, der Histologie sowie Tumorgraden klassifiziert. Die Tumorstadien beschreiben die Ausbreitung des malignen Gewebes innerhalb des Körpers. Tumorstadien werden unter anderem nach der TNM-Klassifikation [14] und der inhaltlich sehr ähnlichen Stadieneinteilung der Internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (FIGO) definiert [15]. Bei der FIGO-Stadieneinteilung unterscheidet man vier Stadien. Im Stadium I ist der Tumor auf ein Ovar bzw. auf beide Ovarien beschränkt. Im Stadium II hat sich der Tumor ins Becken ausgebreitet und im Stadium III ins Abdomen außerhalb des kleinen Beckens oder die retroperitonealen Lymphknoten. Weiter entfernte Organe, inklusive des Pleuraraumes oder des Leber-/Milzgewebes sind im Stadium IV befallen [15, 16]. Im vorliegenden Dossier wird die FIGO-Stadieneinteilung verwendet (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO 2014

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

Quelle: Modifiziert nach [16].
FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, LK: Lymphknoten, OP: Operation

Beim Ovarialkarzinom werden drei histologische Typen anhand der anatomischen Lokalisation im Ovar unterschieden: Tumoren der Epitheloberflächen, Keimzelltumoren und Karzinome von Stromazellen (Abbildung 2) [4].

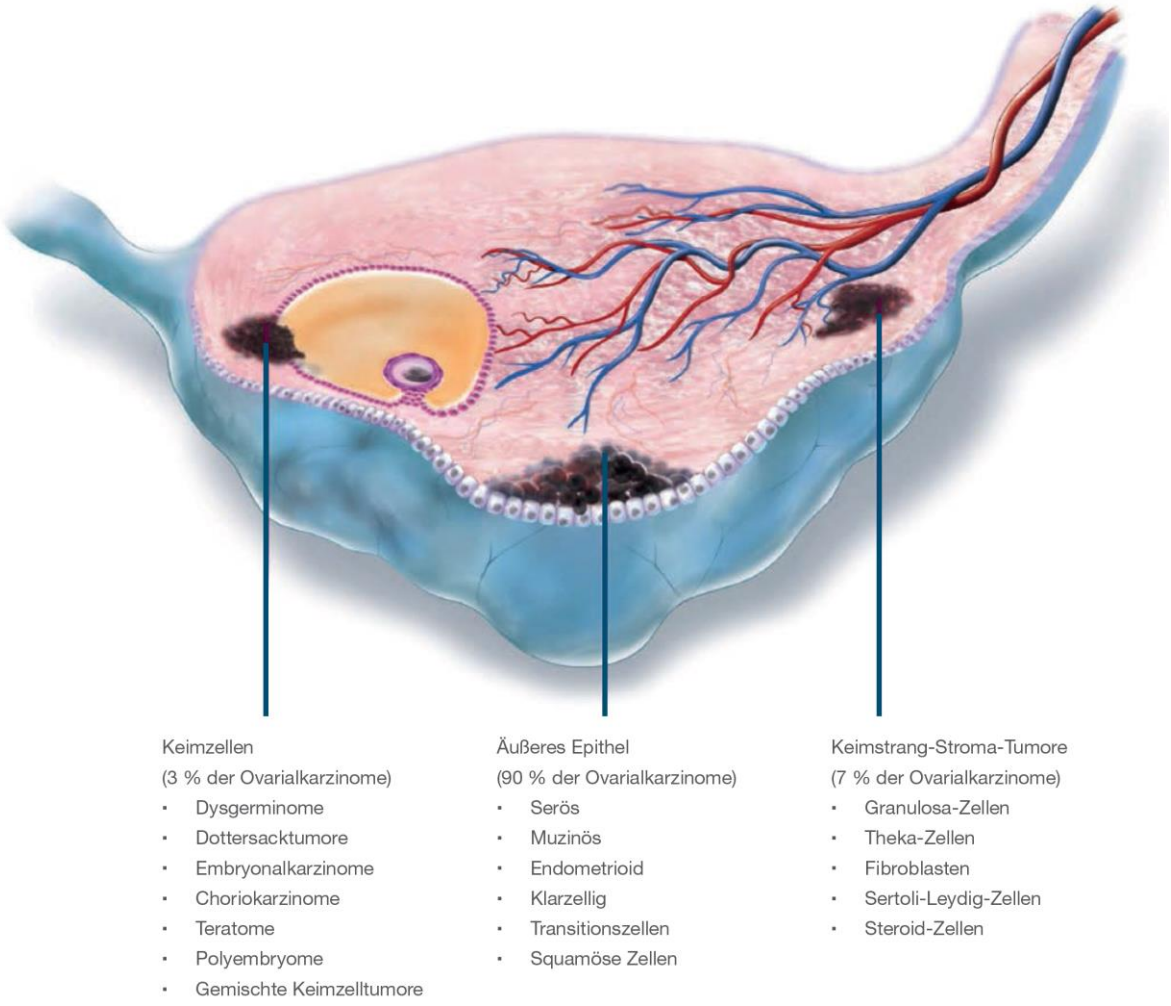

Abbildung 2: Histologische Klassifizierung des Ovarialkarzinoms
Histologische Darstellung verschiedener Unterformen des Ovarialkarzinoms.

Insgesamt sind etwa 90% aller Ovarialtumoren epithelialen Ursprungs [4]. Weiterhin werden epitheliale Tumoren abhängig vom Ausgangsepithel histologisch in seröse, muzinöse, endometrioide und klarzellige Ovarialtumoren unterteilt (sowie weitere weniger häufigere histologische Typen) [6].

Epitheliale Ovarialtumoren tendieren in unterschiedlichem Maße zu invasivem Wachstum und werden wie auch andere Tumoren in benigne (gutartige), Borderline- und maligne Tumoren unterteilt. Während benigne Tumoren gut differenzierte Zellen aufweisen und nicht invasiv wachsen, sind Borderline-Tumoren nicht-invasiv wachsende Tumoren mit atypischer Zellproliferation und Tendenz für eine weitere Entartung zu einem invasiven Karzinom [1, 5, 17].

Bei serösen, endometrioiden und klarzelligen epithelialen Ovarialkarzinomen erfolgt eine weitere histologische Einteilung entsprechend des Gradings (siehe Tabelle 3-2). Die Bestimmung des Differenzierungsgrades eines Tumors erfolgt anhand dreier morphologischer

Merkmale (Wuchsmuster, Mitoseaktivität, Merkmale des Zellkerns) und eine daraus resultierende Punktzahl bestimmt das Grading in G1, G2 oder G3. Das Grading erlaubt Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors und ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor [1, 18].

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

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

Seröse Tumoren werden in high-grade (G3) und low-grade (G1) Karzinome eingeteilt und stellen damit zwei verschiedene Tumorentitäten dar [5, 19]. Low-grade seröse Karzinome weisen eine geringe proliferative Aktivität auf, wohingegen high-grade seröse Karzinome aus hochgradig pathologisch veränderten Zellen mit ausgeprägter proliferativer Aktivität bestehen. High-grade seröse Karzinome werden meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, sind mit ca. 90% der häufigste histologische Typ bei serösen Tumoren und haben eine schlechtere Prognose als low-grade seröse Karzinome [1, 5, 19].

Die Unterteilung der endometrioiden Tumoren erfolgt in G1 und G3, sowie in den intermediären Grad G2 [1]. Die Mehrheit der endometrioiden Tumoren werden bei der Erstdiagnose in die FIGO-Stadien I-IIA und G1 [5, 11] klassifiziert.

Die klarzelligen Tumoren werden immer als G3 klassifiziert [1]. Die Prognose bei klarzelligen Tumoren im fortgeschrittenen Stadium ist schlechter als bei serösen Tumoren, da klarzellige Tumoren zur Resistenzbildung gegen die standardmäßig zur Behandlung des Ovarialkarzinoms eingesetzten Chemotherapeutika tendieren [5].

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst Patientinnen mit high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinomen und FIGO-Stadium III-IV.

Allgemeine Risikofaktoren

Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms sind Asbest- und Talkumpuderexposition, eine Endometriose-Vorerkrankung, ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) sowie Ovarialzysten [20-29]. Auch Faktoren, die die Ovulation verlängern, führen zur Risikoerhöhung – wohingegen Faktoren, die die Ovulation unterdrücken (wie Schwangerschaft, Sterilisation, die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie eine Hysterektomie,

Tubektomie oder Ovarektomie) das Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms verringern [1, 3, 4, 30-33]. Des Weiteren spielen erbliche Faktoren bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine entscheidende Rolle. So deutet das häufige Auftreten von Mamma- oder Ovarialkarzinomen im Verwandtenkreis auf eine familiäre bzw. erbliche Prädisposition hin [1, 4, 34, 35].

Genetische Faktoren

Zahlreiche erbliche Faktoren werden als Risikogene mit dem Auftreten des Ovarialkarzinoms in Verbindung gebracht. Zu diesen Risikogenen gehören u. a. BRCA1, BRCA2, RAD50, RAD51C, RAD51D, PALB2, CHEK2, MRE11A, BARD1, BRIP1, NBS1 oder ATM, bei denen eine Mutation mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs und/oder ein Ovarialkarzinom korreliert [36-39]. 26,4% aller Patientinnen mit Primärdiagnose oder Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms weisen mindestens eine schädigende Mutation in den genannten Hochrisikogenen bzw. weiteren etablierten Risikogenen auf [40]. In einer Zwischenauswertung einer Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-TR1) lag der Anteil der Patientinnen mit high-grade epithelialem Ovarialkarzinom und BRCA1/2-Mutation (Keimbahn oder somatisch) sogar bei knapp 28% (56 von 201 Patientinnen) [41]. Eine Mutation in BRCA1 oder BRCA2 geht mit einer 5- bis zu 20-fachen Erhöhung des Risikos einher, an Brustkrebs oder einem Ovarialkarzinom zu erkranken [42]. Beruhend auf populationsbasierten Daten haben Trägerinnen einer BRCA1-Mutation bis zum 69. Lebensjahr ein kumulatives Risiko von 39-46%, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [1, 42, 43]. Für Trägerinnen einer BRCA2-Mutation liegt das Risiko bei 11-22% und damit im Vergleich zu BRCA1 niedriger [1, 42, 43]. Patientinnen mit einer Mutation des RAD51C- oder RAD51D-Gens, des PALB2-Gens oder des BRIP1-Gens weisen ein 1,5 bis 5-fach erhöhtes Risiko auf, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs oder einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Dies entspricht einem kumulativen Lebenszeitrisiko von ca. 7% (RAD51C) bzw. ca. 15% (RAD51D). Für PALB2 wird ein kumulatives Erkrankungsrisiko (bis zum Alter von 80 Jahren) von 2-10% geschätzt; für BRIP1 ein Lebenszeitrisiko von ca. 6% [36]. Diese Gene werden somit zu den moderat penetranten Risikogenen gezählt [42].

Mutationen in Risikogenen wie insbesondere BRCA1 und BRCA2 können zu Defekten in der Fähigkeit zur homologen Rekombinationsreparatur (HRR) führen [37, 38]. Zellen mit solchen Defekten können damit auf fehleranfälligere Desoxyribonukleinsäure DNA-Reparaturprozesse wie die Basenexzisionsreparatur (BER) angewiesen sein. Dadurch können aus diesen Zellen bei Anhäufung von weiteren genetischen Defekten Tumore entstehen. Diese Tumoren sind dann potenziell sensitiv gegenüber einer Therapie mit Olaparib, einem Inhibitor der Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP), welche an der BER entscheidend beteiligt ist. Blockierung von BER via PARP-Inhibition bei vorliegender HRD führt zum vollständigen Ausfall der DNA-Reparatur und mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Zelltod. Während mit BRCA1 und BRCA2 wichtige Komponenten der HRR als erste Biomarker zur Sensitivität für PARP-Inhibition durch Olaparib etabliert wurden, können doch weitere verschiedene Mechanismen zu einer HRD führen wie z. B. Funktionsverlustmutation in anderen bekannten Risikogenen, epigenetische Inaktivierungen wie Promoter-Inaktivierung von BRCA1 durch Hypermethylierung und durch bisher unbekannte Faktoren. Darum wird das

Vorliegen einer HRD im Tumor nicht nur allein durch den BRCA1/2-Mutationsstatus sondern auch mittels genomischer Instabilität (GIS) nachgewiesen [44-46]. Das Vorhandensein chromosomaler Schäden im Sinne einer GIS wird durch die Wertung dreier Komponenten festgestellt: Verlust von Heterozygotie, telomerisches allelisches Ungleichgewicht und Large-scale Transition. Daher ermöglicht insbesondere eine nachgewiesene HRD, dass Patientinnen von einer Therapie mit Olaparib profitieren können. Die Zielpopulation für die Therapie mit Olaparib wird somit um Patientinnen mit HRD-positiven Tumorerkrankungen ohne BRCA1/2-Mutationen erweitert.

Prognose

Insgesamt gelten die folgenden Eigenschaften als wichtige prognostische Faktoren für einen günstigen Krankheitsverlauf bei einem primär fortgeschrittenem Ovarialkarzinom: ein jüngeres Alter bei Diagnose, guter Allgemeinzustand, Normalgewicht, ein geringes Tumorvolumen vor Resektion, ein gut differenzierter Tumor, ein anderer Zelltyp als muzinös oder klarzellig, das Nichtvorliegen eines Aszites, kein Resttumor nach Resektion und ein frühes Tumorstadium [12, 13, 47-50]. Wird das Ovarialkarzinom bei Patientinnen frühzeitig im FIGO-Stadium IA-IC erkannt, besteht eine relativ gute bis sehr gute Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben zwischen 80% und 90%. Auch im FIGO-Stadium II ist das 5-Jahres-Überleben mit etwa 70% noch vergleichsweise gut [51]. Aufgrund eines Mangels an effektiven Früherkennungsmöglichkeiten und unspezifischer Symptomatik wird die Erkrankung aber bei ca. 75% aller Patientinnen in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [1, 3, 4]. Die Prognose ist hier deutlich schlechter und mit einer wesentlich höheren Sterblichkeit verbunden. Es erreichen jedoch auch zwischen 32% und 47% der Patientinnen im Stadium III und noch ca. 20% der Patientinnen im Stadium IV ein 5-Jahres-Überleben [4, 51]. Der entscheidende weitere Prognosefaktor neben dem FIGO-Stadium ist der Ausgang der Operation mit oder ohne vorhandenem Tumorrest (siehe Abschnitt 3.2.2).

Erstlinientherapie-Sequenz bestehend aus zytoreduktiver Operation, adjuvanter Chemotherapie und Erhaltungstherapie

Wann immer möglich, ist der essentielle erste Baustein der derzeitigen Standardtherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine Primäroperation [1]. Die zytoreduktive Operation ist ein mehrstündiger und für die Patientin belastender Eingriff, der auf eine makroskopische Komplettresektion aller Tumormanifestationen abzielt. Unter den Bestrebungen der Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-Ovar) werden heute über 50% der Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien erfolgreich makroskopisch tumorfrei operiert [52]. Während der Operation wird der gesamte Bauchraum geöffnet und in der Regel beide Eierstöcke und Eileiter, die Gebärmutter, das große Netz (Omentum majus) sowie oftmals Lymphknoten und Teile des Peritoneums entfernt. Darüber hinaus können multiviszerale Resektionen, z. B. an Darm, Milz, Leber und/oder Pankreas erforderlich sein [1, 53]. Bei allen Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium sollte in jedem Fall nach der Primäroperation eine adjuvante Platin-haltige Chemotherapie durchgeführt werden, da trotz der Entfernung des sichtbaren Tumorgewebes maligne Zellen unbemerkt verbleiben können. Weltweiter Standard ist hierfür die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen [1, 54], die in Deutschland bei nahezu 90% der Patientinnen

Anwendung findet [52]. Alternativ werden auch „neoadjuvante“ Konzepte mit einer Intervall-Operation durchführt. Hier erfolgt zunächst eine histologische Sicherung mittels Biopsie oder per Laparoskopie und anschließend eine Chemotherapie, dann die Intervall-OP mit nachfolgender Komplettierung der Systemtherapie. Darüber hinaus verstärkt die Hinzunahme von Bevacizumab den Effekt der Platin-haltigen Chemotherapie nochmals bezüglich der Ansprechraten und des Progressionsfreien Überlebens (PFS) [55, 56]. So kann laut S3-Leitlinie diese Möglichkeit der Fortführung von Bevacizumab für bis zu 15 Monaten als Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden [1]. Gemäß der aktuellen Auswertung der QS-OVAR liegt der Anteil der Kombination aus Platin-/Taxan-haltiger Chemotherapie und Bevacizumab bei der Erstlinientherapie der Patientinnen mit primär fortgeschrittenem high-grade epithelialem Ovarialkarzinom in der Erhebung bei 59% (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Dreifachkombination mit Bevacizumab hat sich somit in Deutschland in der Erstlinientherapie als Standard etabliert [52].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die kurative Intention der Primärtherapie

Die drei Therapieschritte (Operation, Platin-basierte Chemotherapie und Erhaltungstherapie) der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms verfolgen zusammen regelhaft einen kurativen Ansatz [57, 58]. Eine Chance auf Heilung besteht somit auch bei den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV. Die deutsche Patientenleitlinie Eierstockkrebs folgert „der Eierstockkrebs soll möglichst vollständig entfernt werden. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, dass Sie trotz fortgeschrittener Erkrankung geheilt werden können“ [6]. Von entscheidender Bedeutung für die Prognose und die Heilungschance ist das Ausmaß der Tumorentfernung durch die Primäroperation (siehe Abbildung 3). Eine vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen ist mit einem deutlich längeren Überleben assoziiert. Eine Meta-Analyse (mehr als 3.000 Patientinnen) zeigte, dass bei einer Primäroperation mit makroskopischer Komplettresektion das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen im Stadium FIGO IIIC um ca. 47 Monate und selbst im Stadium FIGO IV um ca. 30 Monate signifikant im Vergleich zu unvollständig resezierten Tumoren verlängert werden kann [59]. Neuere Analysen auf einem erweiterten Datensatz bestätigen diese Ergebnisse und zeigen ein medianes Überleben von nahezu 6 Jahren für Patientinnen mit Ovarialkarzinom (FIGO III/IV) nach einer makroskopischen Komplettresektion [60]. Unter den bisherigen Standardtherapien werden zudem bis zu 27% Langzeitüberlebende berichtet, welche länger als zehn Jahre nach der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms leben. Eine

eindeutige Charakterisierung und Identifikation dieser Patientinnen ist bei der Erstdiagnose und auch im späteren Krankheitsverlauf derzeit jedoch nicht möglich [61, 62]. Zweifelsfrei definiert die Wiederkehr des Tumors mit der Diagnose des ersten Rezidivs die Erkrankung als nicht mehr heilbar. Die Patientin geht in eine palliative Therapiesituation über [63]. Dies entspricht genau jener vom G-BA getroffenen Definition der Patientenrelevanz von Rezidiven als Marker für das Scheitern des Heilversuchs [64-70].

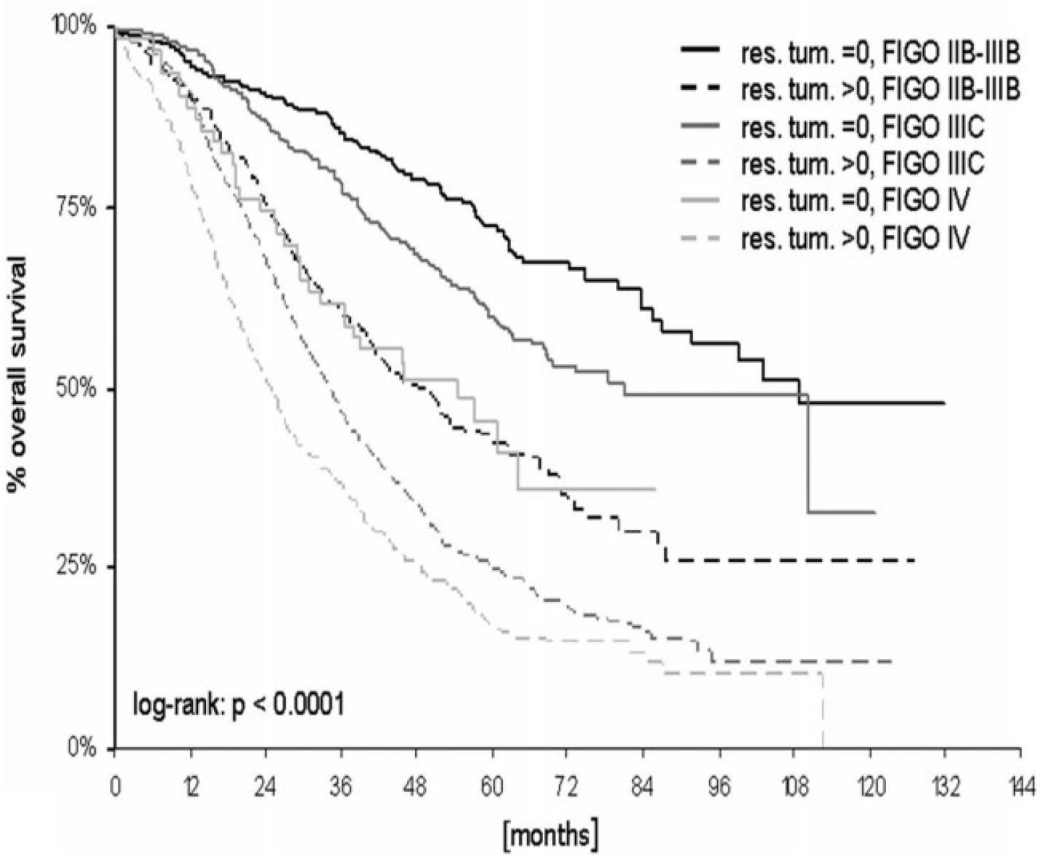

Abbildung 3: Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinom
Gesamtüberleben in Abhängigkeit von FIGO-Stadium und Ausmaß der Tumorresektion.
Quelle: [59].
FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, res. tum.: Postoperativer Tumorrest

Diese Sichtweise wird in letzten G-BA Entscheidungen erweitert, in denen auch bei nachgewiesener invasiver Resterkrankung nach der Operation weiterhin die kurative Therapiesituation gesehen wird und darauf aufbauend das Auftreten von Rezidiven als patientenrelevantes Ereignis [71].

Die Einführung von PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie bedeutete einen neuen Meilenstein in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Der kurative Ansatz der Erstlinientherapie wird durch die kürzlich präsentierten Daten aus der SOLO1-Studie zu

Olaparib in BRCA-mutierten Tumorerkrankungen veranschaulicht. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren, waren noch 52% der mit Olaparib behandelten Patientinnen rezidivfrei. Im Gegensatz dazu hatten 78% der Patientinnen unter Placebo zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv; der Versuch der Heilung ist damit gescheitert und der Übergang in eine palliative Therapiesituation gegeben [72].

Der therapeutische Bedarf in der Erstlinien-Erhaltungstherapie

Bei der Betrachtung der aktuell verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten besteht in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms ein hoher Bedarf an neuen und Biomarker-spezifischen Optionen in der Erhaltungstherapie mit folgenden Eigenschaften:

- Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung und somit Verlängerung der progressionsfreien Zeit
- Bei Patientinnen, die nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie tumorfrei sind, Vermeidung von Rezidiven, um die Chance auf Heilung zu erhalten und den Übergang in die palliative Therapiesituation zu verhindern
- Verlängerung des Gesamtüberlebens
- Ein gut einstellbares Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität über einen langen Zeitraum und dabei eine gute Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für die Betroffenen besteht ein hoher medizinischer Bedarf an effektiven und gut verträglichen Behandlungsmöglichkeiten, die als Erhaltungstherapie ein Rezidiv und damit das Scheitern des Heilversuchs verhindern können. Damit verbunden ist ebenfalls die Verlängerung des krankheits- und symptomfreien Zeitraums sowie die Vermeidung oder die Hinauszögerung nachfolgender (zytotoxischer) Therapien. Dabei ist der Erhalt der Lebensqualität der Patientin von großer Bedeutung [73]. Ein weiterer wichtiger Aspekt einer Erhaltungstherapie besteht darin, die nachfolgenden Therapien nicht negativ zu beeinflussen und im Idealfall einen längerfristigen positiven Effekt auch über nachfolgende Therapien hinaus zu erreichen. Laut einer Befragung von 1.954 Patientinnen mit primärem und rezidiviertem Ovarialkarzinom, die zwischen 2013 und 2016 durchgeführt wurde, sind die drei Hauptziele einer Erhaltungstherapie aus Patientinnensicht eine Erhöhung der Heilungschancen (73%), eine Verbesserung der Lebensqualität (47%) und ein Verzögern des Tumorwachstums (37%). In der gleichen Befragung wurde auch festgestellt, dass derzeit immer noch eine signifikante Lücke zwischen dem besteht, was eine Erhaltungstherapie aktuell bewirken kann und dem, was sich die Patientinnen davon erwarten [73].

Die bisherige Zulassung von Olaparib-Monotherapie in der Erstlinientherapie basierend auf den Daten der Studie SOLO1 deckt den therapeutischen Bedarf bislang nur für Patientinnen mit vorliegender BRCA-Mutation. Es besteht somit weiterer Bedarf an:

- Einer Erhaltungstherapie in Kombination von Olaparib und Bevacizumab für Patientinnen, die bereits eine Bevacizumab-Gabe während der Erstlinien-Chemotherapie begonnen haben
- Erweiterung der zielgerichteten Therapieoptionen über den BRCA-Mutationsstatus hinaus

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Kombination Olaparib mit Bevacizumab bei HRD-positiven Patientinnen

Die zielgerichtete Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gezielte, wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption mit antitumoraler Wirksamkeit zur Verfügung, die ergänzend zur Primärtherapie eine klinisch relevante Vermeidung von Rezidiven ermöglicht sowie die rezidivfreie Zeit verlängert. Dadurch kann das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung vermieden respektive hinausgezögert werden. Die effektive Therapie mit Olaparib eröffnet somit eine Möglichkeit der besseren Krankheitskontrolle beziehungsweise der Aufrechterhaltung der Tumorfreiheit bei Erhalt der Lebensqualität.

verlängert durch die additiven Effekte der Angiogenese-Hemmung sowie der PARP-Inhibition die Zeit bis zum Auftreten eines ersten Rezidivs im Vergleich zu Bevacizumab alleine deutlich. Insbesondere in der Gruppe der Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion bei Primäroperation zeigt sich ein Vorteil im Gesamtüberleben. Die Resultate der Studie PAOLA-1 zeigen zudem, dass Olaparib als Ergänzung zu Bevacizumab eine zielgerichtete und gut verträgliche Therapieoption darstellt, die den Patientinnen in der Zielpopulation gegenüber den bisher verfügbaren Standardtherapien eine längere Aufrechterhaltung der nach der Primärtherapie erreichten Tumorfreiheit ermöglicht (siehe Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

Die nun vorliegende Zulassung auf Grundlage der Studie PAOLA-1 erweitert das Spektrum der Patientinnen, die von einer Erhaltungstherapie mit Olaparib profitieren. Nun kann allen Patientinnen mit einem positiven HRD-Status Zugang zu Olaparib ermöglicht werden. Darüber hinaus besteht nun auch die Möglichkeit, die Gabe von Olaparib mit Bevacizumab (bei positivem HRD-Status) zu kombinieren, wodurch die Behandlung mit Olaparib jetzt auch Patientinnen offensteht, die in der primären Behandlung eine Platin-haltige Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab erhalten haben.

Der zusätzliche Vorteil einer Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab gegenüber der alleinigen Therapie mit Olaparib wird anhand des indirekten Vergleiches der Studien SOLO1 und PAOLA-1 deutlich [74]. Eine Analyse der Patientinnen mit BRCA-Mutationen deutet auf einen größeren Behandlungseffekt von Olaparib hinsichtlich der Verlängerung von PFS bei zusätzlicher Gabe von Bevacizumab im Vergleich zur Olaparib-Monotherapie hin. Zusätzlich wird im indirekten Vergleich die erhebliche Verbesserung der Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Placebo herausgestellt. Der Vergleich der Monotherapien von Olaparib und Bevacizumab macht

deutlich, dass Olaparib den entscheidenderen Beitrag für die Verbesserung der Wirksamkeit leistet.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, werden Ovarialkarzinome, Eileiterkarzinome und Karzinome des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom) einheitlich klassifiziert. Entsprechend fasst auch die deutsche S3-Leitlinie diese Karzinome als eine Tumorentität zusammen [1]. Nach Angaben von klinischen Experten werden diese in der Regel als Ovarialkarzinom kodiert (nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD] eingeteilt als ICD-10 C56). Um die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers möglichst genau zu bestimmen, werden verfügbare epidemiologische Angaben zu Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinomen, soweit möglich und sinnvoll, in die Berechnung miteinbezogen.

Die im Folgenden aufgeführten Angaben zu epidemiologischen Maßzahlen wurden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) und dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI entnommen [10, 75]. Zusätzlich wurden Daten aus Registern deutscher Bundesländer sowie aus der QS-OVAR herangezogen.

Inzidenz für Ovarial-, Eileiter- und primäres Peritonealkarzinom

In Deutschland entfallen 3,1% aller bösartigen Neubildungen und 5,2% aller Krebssterbefälle bei Frauen auf Krebserkrankungen der Eierstöcke (ICD-10 C56) [10]. Das Ovarialkarzinom stellte mit etwa 7.350 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2016 die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar [10]. Die Erkrankungsraten am Ovarialkarzinom nehmen in Deutschland seit der Jahrtausendwende deutlich ab. Im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI wurde für das Jahr 2020 eine Inzidenz des Ovarialkarzinoms von 7.000 Fällen prognostiziert. Dies entspricht einer rohen Erkrankungsrate von 16,7 pro 100.000 Einwohner. Das relative 5-Jahres-Überleben lag in Deutschland für die Jahre 2015/16 bei etwa 43%, das relative 10-Jahres-Überleben bei 35% [10].

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, liegt das mittlere Erkrankungsalter für das Ovarialkarzinom bei 68 Jahren, wobei das Erkrankungsrisiko mit dem Alter ansteigt (Abbildung 1) [10].

Um dem vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung zu tragen, wird die Inzidenz für Ovarialkarzinome (C56) sowie Eileiterkarzinome (C57.0) berücksichtigt. Als Basis für die Anzahl der Patientinnen mit C57.0 wird der ICD-10-Code C57 (bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane) herangezogen. Eine separate Berechnung von primären Peritonealkarzinomen anhand von C48.2 (Peritoneum, nicht näher bezeichnet) wäre grundsätzlich möglich, erscheint aufgrund der Heterogenität dieses Sub-Codes jedoch mit zu großer Unsicherheit behaftet und spielt in der Praxis eine untergeordnete Rolle.

In der Datenbank des ZfKD sind Daten für C56 sowie für den übergeordneten Code C57 abrufbar. Im Jahr 2016 lagen 7.349 Neuerkrankungen für C56 und 850 Neuerkrankungen für C57 vor. Anhand der Daten aus der Datenbank des ZfKD (2010-2016) und unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends, wurden die Werte mittels linearer Regression bis zum Jahre 2021 extrapoliert (C56: y=-104,64x+8102,3; R^2=0,6216 | C57: y=37,643x+635; R^2=0,8133) [75]. Für das Jahr 2021 ergeben sich extrapoliert 6.847 Fälle für C56 und 1.087 Fälle für C57 (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz für ICD-10 C56 und C57 von 2010-2016 (ZfKD) und Extrapolation für 2021

Quelle	**Jahr**	**C56**	**C57**
ZfKD	2010	8.178	692
ZfKD	2011	7.873	655
ZfKD	2012	7.598	770
ZfKD	2013	7.643	785
ZfKD	2014	7.389	834
ZfKD	2015	7.756	913
ZfKD	2016	7.349	850
Extrapolation	2021	6.847	1.087

Quelle: [75, 76].
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Da der ICD-10-Code C57 jedoch auch Entitäten einschließt, die nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen, wird eine weitere Differenzierung vorgenommen und der Sub-Code C57.0 für Krebs der Tuba uterina (Fallopio, inkl. Eileiter und Ovidukt) betrachtet.

Für diesen Sub-Code enthält die Datenbank des ZfKD keine Daten zur Inzidenz. Es konnten jedoch Angaben aus Krebsregistern einzelner deutscher Bundesländer identifiziert und

herangezogen werden (Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein) [77-81]. In den Länderregistern lagen sowohl Zahlen für den übergeordneten ICD-10-Code vor, als auch Zahlen für den Sub-Code. Anhand der Daten aus den Jahren 2006-2014 und unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends, wurden die Werte mittels linearer Regression bis zum Jahre 2021 extrapoliert (C57: 10,383x+174,97; R^2=0,7279 | C57.0: y=10,117x+78,306; R^2=0,7844). Aus den Inzidenzen des übergeordneten ICD-10-Codes und des Sub-Codes lassen sich für jedes Jahr die jeweiligen Anteile des Sub-Codes am übergeordneten ICD-10-Code errechnen (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenzdaten für ICD-10 C57, C57.0 aus Krebsregistern deutscher Bundesländer (Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein)

Jahr	**C57[a] (n)**	**C57.0[a] (n)**	**Anteil C57.0 an C57 (%)**
2006	196	87	44,4
2007	169	89	52,7
2008	239	134	56,1
2009	214	122	57
2010	217	127	58,5
2011	227	118	52
2012	245	144	58,8
2013	251	150	59,8
2014	284	189	66,5
Extrapolation 2021	341	240	70,4

Quellen: [77-81].
a: inkl. Registerdaten Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfahlen und Schleswig-Holstein.
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Um Zahlen für Deutschland insgesamt zu ermitteln, werden die Anteile des Sub-Codes aus den Länderregistern auf den übergeordneten Code C57 des ZfKD angewendet. Für das Jahr 2021 errechnen sich für Deutschland 765 Fälle für C57.0 (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz für ICD-10 C57 (ZfKD) sowie berechnete Inzidenzen für C57.0 für das Jahr 2021

Jahr	**C57**	**Anteil C57.0 (70,4%)**
2021	1.087 (Regression ZfKD 2010-2016)	765
Quelle: [75, 76]. ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten		

Addiert man nun die Inzidenzen für C56 (Ovarialkarzinom) und C57.0 (Krebs der Tuba uterina; Fallopio, inkl. Eileiter und Ovidukt), erhält man für das vorliegende Anwendungsgebiet 7.612 Neuerkrankungen für das Jahr 2021 (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz für ICD-10 C56 und C57.0 für das Jahr 2021

Jahr	**C56**	**C57.0**	**Gesamt**
2021	6.847	765	7.612
Anteil an Gesamt	89,9%	10,1%	100%
Quellen: [75, 76]. ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme			

Während die Zahlen für das Ovarialkarzinom im Allgemeinen auf einer sehr breiten Datenbasis fußen, sind epidemiologische Kenn- oder Schätzzahlen für die distinkte Zielpopulation von Olaparib bisher wenig erhoben worden. Im Folgenden werden daher Informationen aus einer Reihe separater Veröffentlichungen zum Ovarialkarzinom zusammengeführt. Bei Bedarf werden Zahlenspannen herangezogen, um Unterschiede verschiedener Quellen abzubilden und resultierende Unsicherheiten darzustellen. Da das Ovarialkarzinom etwa 90% des vorliegenden Anwendungsgebietes ausmacht, wird nur von geringfügigen Abweichungen ausgegangen, wenn Zahlen vom Ovarialkarzinom auf das Eileiterkarzinom übertragen werden.

Primär wird für die im Folgenden dargestellte Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der QS-OVAR zurückgegriffen [82]. Ziel dieses seit 2004 durchgeführten Programms ist die Erfassung und Analyse der in Deutschland angewandten Therapien des Ovarialkarzinoms. Für die Erhebung werden alle Kliniken mit einer gynäkologischen Abteilung in Deutschland angeschrieben und zur (freiwilligen) Teilnahme aufgefordert. Neben der flächendeckenden Erhebung der Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland wird ebenso der Rezidiv- und Überlebensstatus der Patientinnen dokumentiert. Für alle nachfolgenden Berechnungen wurde aufgrund der höchsten Rückmeldungsrate und der Aktualität ausschließlich das Patientenkollektiv aus 2016 herangezogen.

Diese Ableitung der Zielpopulation erfolgt schrittweise analog Abbildung 4.

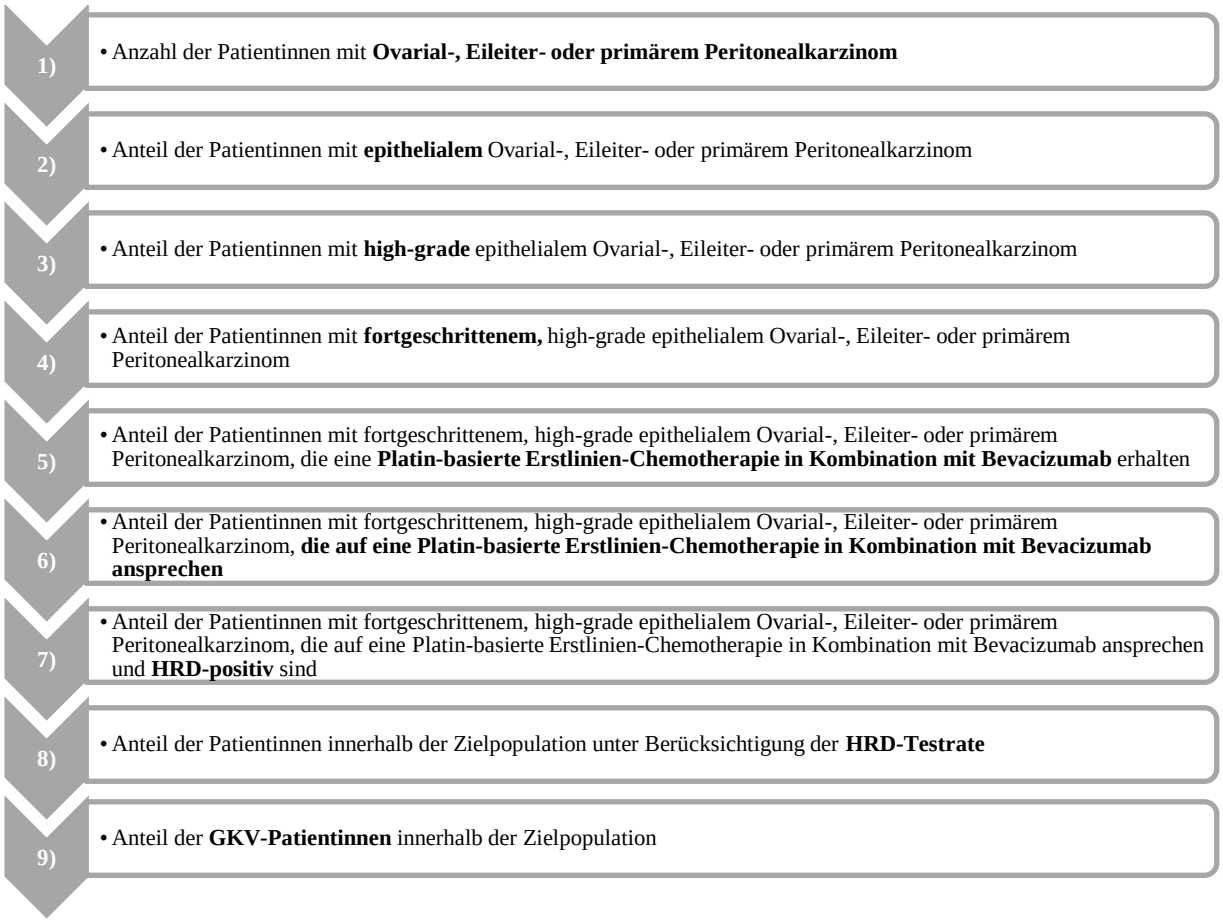

Abbildung 4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz

1) Anzahl der Patientinnen mit <u>Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom</u>

Als Anzahl der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom wird die zuvor für das Jahr 2021 berechnete Inzidenz von 7.612 Patientinnen herangezogen (siehe Tabelle 3-6). Da für das Eileiterkarzinom lediglich näherungsweise Daten aus eigenen Berechnungen vorliegen, ist diese Zahl mit Unsicherheiten behaftet. Es liegt auch eine geringe Unterschätzung vor, da primäre Peritonealkarzinome aus oben genannten Gründen nicht gesondert berücksichtigt wurden.

2) Anteil der Patientinnen mit <u>epithelialem</u> Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Beim Ovarialkarzinom werden drei histologische Typen unterschieden: Tumore der Epitheloberflächen, Keimzelltumoren und Karzinome von Stromazellen (Abbildung 2) [4]. Zu den epithelialen Formen gehören ebenso Borderline-Tumore, die durch ein niedriges malignes/invasives Potenzial charakterisiert sind. Mit einem Anteil von 13,6% an der

Gesamtinzidenz aller Ovarialtumore fallen Borderline-Tumore nicht in die Indikation von Olaparib [83]. Dieser Wert wird in der angegebenen Größenordnung auch durch andere Quellen unterstützt [84, 85]. Verrechnet mit dem in der gleichen Erhebung ermittelten Anteil von 2,5% für Keimzelltumore und Keimstrang-Stroma-Tumore [83] ergibt sich so ein geschätzter Anteil von 83,9% invasiven epithelialen Karzinomen an der Jahresinzidenz von Ovarialkarzinomen (100%-13,6%-2,5%). Die herangezogenen Werte stammen aus dem Bericht vom Trent Cancer Registry, dem führenden Register für gynäkologische Krebserkrankungen innerhalb des National Cancer Intelligence Network (NCIN) des britischen NHS. Alle Inzidenz-, Mortalitäts- und Überlebensdaten stammen aus dem UK Cancer Information Service (UKCIS) vom April 2012, die Inzidenzdaten nach Morphologie aus der National Cancer Data Repository (NCDR) Datenbank von 2009. Da es sich um europäische Daten handelt, kann eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen werden. Zusätzlich wird die Vorgehensweise durch die der AGO Ovar bestätigt. Hier gingen nur Patientinnen mit invasiven epithelialen Formen in die Auswertung ein [82].

Ausgehend von einer geschätzten Jahresinzidenz von 7.612 Neuerkrankungen für Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinome im Jahre 2021 ergeben sich 6.386 Neuerkrankungen mit invasiven epithelialen Tumoren exklusive Borderline-Tumoren. Diese Zahlen werden für die weiteren Berechnungen unverändert auf das Jahr 2021 übertragen.

3) Anteil der Patientinnen mit <u>high-grade</u> epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Der Anteil an Patientinnen mit high-grade epithelialem Ovarialkarzinom wurde einer aktuellen Auswertung der QS-OVAR entnommen. Bei 87,1% der Patientinnen mit primär diagnostiziertem epithelialem Ovarialkarzinom wurde in dieser Auswertung das Ovarialkarzinom histologisch den high-grade Tumoren zugeordnet [82].

Bezogen auf die geschätzte Anzahl von 6.386 Patientinnen mit epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom ergeben sich somit 5.562 Patientinnen mit high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.

4) Anteil der Patientinnen mit <u>fortgeschrittenem</u>, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Der Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom kann ebenfalls der aktuellen Auswertung der QS-OVAR entnommen werden [82]. Bei 66,9% der ausgewerteten Patientinnen mit primär diagnostiziertem epithelialem Ovarialkarzinom lag ein high-grade epitheliales Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (FIGO-Stadium III-IV) vor.

Ausgehend von einer geschätzten Jahresinzidenz von 6.386 Neuerkrankungen an epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom im Jahr 2021, ergeben sich somit 4.272 Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.

5) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab erhalten

In die aktuelle Auswertung der QS-OVAR gingen 928 Patientinnen mit primär diagnostiziertem epithelialem Ovarialkarzinom ein; 366 dieser Patientinnen (39,4%) hatten ein fortgeschrittenes, high-grade epitheliales Ovarialkarzinom und erhielten eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab mit anschließender Monotherapie des Bevacizumab nach abgeschlossener Chemotherapie [82].

Bezogen auf die geschätzte Anzahl an 6.386 Patientinnen mit epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom ergeben sich somit 2.516 Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab mit anschließender Bevacizumab-Erhaltungstherapie bekommen.

6) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst nur Patientinnen, die auf eine vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen. In Anlehnung an die Studie PAOLA-1 wird von einem Beginn der Olaparib-Erhaltungstherapie frühestens drei Wochen bzw. spätestens neun Wochen nach der letzten Dosis ihrer Chemotherapie ausgegangen.

In der QS-OVAR werden keine Ansprechraten erfasst, daher wurde in der Auswertung der QS-OVAR das Ansprechen definiert als mindestens 3 Monate Progressionsfreiheit nach Abschluss der Therapie. In der Auswertung der QS-OVAR hatten 37,1% der Patientinnen mit primär diagnostiziertem epithelialem Ovarialkarzinom ein fortgeschrittenes, high-grade epitheliales Ovarialkarzinom und sprachen auf die Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab an [82].

Bezogen auf die geschätzte Anzahl an 6.386 Patientinnen mit epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom ergeben sich somit 2.369 Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen.

7) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen und HRD-positiv sind

Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass vor Einleitung der Therapie mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab der Nachweis einer HRD-Positivität erfolgen muss [86]. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder GIS [86].

Für das Ovarialkarzinom liegen bisher keine validen epidemiologischen Quellen vor, die Anteile an HRD-positiven Patientinnen in der benötigten Form berichten. Um dennoch eine Abschätzung vornehmen zu können, wird auf RCTs in der betreffenden Patientenpopulation zurückgegriffen, die den HRD-Status der Patientinnen erfassten.

Entsprechende Daten liefert beispielsweise die Studie PRIMA [87]. Diese Studie schloss Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem (FIGO III-IV), high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom ein, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie angesprochen haben. In der Studie PRIMA lagen bei 50,9% der Patientinnen HRD-positive Tumore vor (definiert als Vorliegen einer BRCA-Mutation oder eines Myriad Genetics myChoice-Scores ≥42 für den HRD-Status oder beides). Da die Patientinnen in der Studie PRIMA zu ihrer Platin-basierten Chemotherapie kein Bevacizumab erhielten, weicht die Studienpopulation geringfügig von den Patientinnen des Anwendungsgebietes von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ab. Zusätzlich bietet die Zulassungsstudie für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (PAOLA-1) Zahlen für die Anteile an HRD-positiven Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Anteil an HRD-positiven Patientinnen (definiert als Vorliegen einer tBRCA-Mutation oder eines Myriad Genetics myChoice-Scores ≥42 für den HRD-Status) in der Studie PAOLA-1 betrug 48% [88]. Damit liegen die Anteile, obgleich der unterschiedlichen Patientenpopulationen, in einem ähnlichen Bereich und die Größenordnung erscheint plausibel.

Die Zahlen für den Anteil an HRD-positiven Patientinnen aus der PAOLA-1 beziehen sich exakt auf die Patientinnen des vorliegenden Anwendungsgebietes, daher wird im Folgenden mit einem Anteil von 48% gerechnet. und von einer guten Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Bezogen auf die geschätzte Anzahl an 2.369 Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen, ergeben sich daraus 1.137 Patientinnen, die HRD-positiv sind.

Ableitung der Zielpopulation

Die oben beschriebenen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation werden in Tabelle 3-7 zusammengefasst. Für die Therapie mit Olaparib ergibt sich eine geschätzte Zahl von 1.137 Patientinnen in der Zielpopulation.

Tabelle 3-7: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation

(Teil-)Population (in %)	**Anteil bezogen auf Schritt 1)**	**Schätzzahl Jahresinzidenz[a]**	**Quelle(n)**
1) Geschätzte Jahresinzidenz Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome in Deutschland 2021	100%	7.612	Eigene Berechnung[b]
2) Anteil epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome (83,9%)	83,9%	6.386	[83]
Folgende Anteile beziehen sich für jeden Schritt auf die Jahresinzidenz aus Schritt 2)			
3) Anteil high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome (87,1%)	73,1%	5.562	[82]
4) Anteil fortgeschrittene (FIGO III+IV), high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome (66,9% bezogen auf Schritt 2)	56,1%	4.272	[82]
5) Anteil high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome mit Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab (39,4% bezogen auf Schritt 2)	33,1%	2.516	[82]
6) Anteil high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome mit Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab (37,1% bezogen auf Schritt 2)	31,1%	2.369	[82]
Folgender Anteil bezieht sich auf die Jahresinzidenz aus Schritt 6)			
7) Anteil HRD-positiv (48%)	14,9%	1.137	[88]

a: Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen.

b: Basierend auf einer linearen Extrapolation der jeweiligen Fallzahlen für Ovarial- und Eileiterkarzinom [76].

FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz

Prävalenz

Der Veröffentlichung des RKI zum „Krebs in Deutschland“ zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Indikation Krebserkrankungen der Eierstöcke (Ovarialkarzinom; ICD-10 C56) im Jahr 2016 bei etwa 22.400 Fällen [10]. Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2021 liegen nicht vor; das RKI merkt jedoch an, dass die Erkrankungs- und Sterberaten, über die gesamte Erkrankung betrachtet, seit der Jahrtausendwende abnehmen und auch die absoluten Fallzahlen leicht rückläufig sind [10]. Anhand der Daten für C56 aus der Datenbank des ZfKD unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends, wird mittels linearer Regression (2010-2016) bis zum Jahr 2021 extrapoliert (Formel: $y=-353{,}39x + 24.728$; $R^2=0{,}9592$). Hierdurch ergeben sich 20.487 Fälle für C56 für das Jahr 2021. Daten für den ICD-10-Code C57 bzw. deren Sub-Codes sind in der Datenbank des ZfKD nicht verfügbar. Um die Prävalenz für das vorliegende Anwendungsgebiet mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen abschätzen zu können, werden näherungsweise die basierend auf der Inzidenz errechneten Anteile von C56 (entspricht 89,9%) und C57.0 (entspricht 10,1%) an allen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen (siehe Tabelle 3-6) auf die 5-Jahres-Prävalenz für C56 angewendet. Durch dieses Vorgehen kann eine Über- oder Unterschätzung der Prävalenz für die Summe aus

Ovarial- und Eileiterkarzinome vorliegen. Die 5-Jahres-Prävalenz mit 20.487 Fällen für C56 entspricht 89,9% der erkrankten Patientinnen des vorliegenden Anwendungsgebietes. Daraus errechnet sich für das gesamte Anwendungsgebiet mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen eine Anzahl von 22.776 Patientinnen im Jahr 2021.

Zur Ermittlung der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation wird auf die Daten der QS-OVAR zurückgegriffen: wie beschrieben liegt der Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen und HRD-positiv sind, bei 14,9% aller Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom (siehe Tabelle 3-7). Angewandt auf die oben geschätzte 5-Jahres-Prävalenz erhält man für die 5-Jahres-Prävalenz im Anwendungsgebiet 3.394 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen und HRD-positiv sind.

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 die Angabe von Quellen.

Das RKI beschreibt in seiner aktuellen Erhebung „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ von 2019, dass sowohl die Erkrankungs- als auch die Sterberaten am Ovarialkarzinom seit der Jahrtausendwende kontinuierlich sinken [10]. Für die Zukunft kann zunächst davon ausgegangen werden, dass neue Erkenntnisse und Verbesserungen in Diagnose und Therapie des Ovarialkarzinoms dazu führen, dass sich dieser Trend fortsetzt. Da ein fortgeschrittenes Alter einen wichtigen negativen Prognosefaktor darstellt [1], muss allerdings angenommen werden, dass durch den demografischen Wandel ein gewisser gegenläufiger Trend hierzu gesetzt wird, der jedoch kurzfristig betrachtet in der Summe den Gesamteffekt vermutlich nicht ausgleicht. Für den Zeitraum der kommenden fünf Jahre ist daher zunächst nicht von einer signifikanten Änderung des Trends der vorangegangenen fünf Jahre auszugehen.

Die Extrapolation der Inzidenz bis zum Jahr 2026 wurde auf Basis einer linearen Regression der Jahre 2010-2016 für C56 sowie der Inzidenzen für C57 durchgeführt und als Grundlage für die Bestimmung der Zielpopulation verwendet.

Analog zur Berechnung der Prävalenz für 2021 werden pro Jahr näherungsweise die basierend auf der Inzidenz errechneten Anteile von C56 und C57.0 an allen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen (siehe Tabelle 3-6) auf die 5-Jahres-Prävalenz für C56 angewendet. Aufgrund der fehlenden Prävalenz-Daten für C57 bzw. dessen Sub-Code kann dies zu einer Unter- oder Überschätzung der 5-Jahres-Prävalenz in der Zielpopulation führen.

Die nachfolgende tabellarische Darstellung stellt die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre dar.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation

2021	2022	2023	2024	2025	2026
Inzidenz					
1.134[a]	1.124	1.113	1.104	1.093	1.083
Prävalenz					
3.394	3.356	3.318	3.282	3.243	3.206

Basierend auf einer linearen Extrapolation der Fallzahlen aus den Jahren 2010-2014 des ZfKD des RKI [75, 76] und einem Anteil der Zielpopulation an der Gesamtheit der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom von 14,9%.

Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen.

a: Abweichungen gegenüber den in Tabelle 3-7 beschriebenen Patientenzahlen sind rundungsbedingt.

RKI: Robert Koch-Institut, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: 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 (in Kombination mit Bevacizumab)	569	514

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3 wurden die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung dargestellt und dezidiert beide epidemiologischen Kennzahlen für die Zielpopulation von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen und HRD-positiv sind, hergeleitet. Daraus hervorgehend liegt die Inzidenz bei ca. **1.137** Patientinnen. Da in Anlehnung an die Studie PAOLA-1 von einem Behandlungsbeginn mit Olaparib spätestens neun Wochen nach Abschluss der letzten Platin-basierten Therapie ausgegangen wird [86], wird als Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation die Inzidenz herangezogen.

Patientinnen unter 18 Jahren sind nicht Teil der Zielpopulation, da Olaparib gemäß den Angaben der Fachinformation derzeit nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen indiziert ist [86]. Der durch das RKI bezifferte Altersgradient der Erkrankung (mittleres Erkrankungsalter 68 Jahre [10]) lässt jedoch vermuten, dass der Anteil dieser Altersgruppe an der Inzidenz nicht relevant ist. Daher wird an dieser Stelle keine Reduktion der Patientenzahlen vorgenommen.

8) Anteil der Patientinnen innerhalb der Zielpopulation unter Berücksichtigung der HRD-Testrate

Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass vor Einleitung der Therapie mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab der Nachweis einer HRD-Positivität erfolgen muss [86]. Es wird angenommen, dass unmittelbar nach Zulassung von Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Testrate von etwa 50% im Jahr 2021 für HRD vorliegt. Zu den tatsächlichen Testraten und deren Entwicklung sind derzeit keine gesicherten Aussagen möglich. Es ist zu erwarten, dass die Testrate nach der Etablierung von Olaparib als Therapie der Wahl im vorliegenden Anwendungsgebiet weiter ansteigen und sich in den darauffolgenden Jahren konstant halten wird. AstraZeneca geht momentan nicht davon aus, dass die Testraten sich über 80% hinaus entwickeln werden. Unter Berücksichtigung einer Testrate von 50% ergeben sich für das Jahr 2021 in der Zielpopulation 569 Patientinnen.

9) Anteil der GKV-Patientinnen innerhalb der Zielpopulation

Patientinnen, die nicht im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, sind ebenfalls nicht Teil der Zielpopulation. Das Bundesministerium für Gesundheit weist in der aktuellen Veröffentlichung zur GKV (Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, 1. Juli 2020) eine Zahl von 73.357.862 Versicherten aus, darunter sind 38.031.882 Frauen [89]. Angerechnet auf eine weibliche Gesamtbevölkerung von 42.105.391 (Stand 30. Juni 2020) [90] resultiert daraus ein Anteil von knapp 90,3% GKV-Versicherten.

Mangels konkreter Zahlen zur Situation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch hier besteht.

Somit ergibt sich auf Basis der geschätzten Inzidenz eine Anzahl von **514 GKV-Patientinnen** im Jahr 2021 in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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 (in Kombination mit Bevacizumab)	Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist	beträchtlich	514[a]

a: Insbesondere bei den Patientinnen mit einer makroskopischen Komplettresektion nach PDS ist aufgrund der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens der Zusatznutzen gegenüber der zVT hervorzuheben. Der Anteil dieser Patientinnen beträgt im deutschen Versorgungskontext bis zu 50,7% [52]. Für diese Teilpopulation ergeben sich somit 261 Patientinnen.

FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, PDS: Primäroperation, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 in Kombination mit Bevacizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und HRD-positiv sind, ergab die Auswertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Resultate der Studie PAOLA-1 in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers in der Gesamtschau für Olaparib+Bevacizumab in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Zielpopulation. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ohne Einschränkung.

Insbesondere bei den Patientinnen mit einer makroskopischen Komplettresektion nach PDS ist aufgrund der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens der Zusatznutzen gegenüber der zVT hervorzuheben. Der Anteil dieser Patientinnen beträgt im deutschen Versorgungskontext bis zu 50,7% [52].

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Grundlage zur Erstellung dieses Abschnitts dienten die aktuellen, für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Darüber hinaus wurden eine orientierende (nicht systematische) Recherche nach internationalen Leitlinien sowie eine orientierende Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Zur Darstellung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Auswertung der QS-OVAR, auf die Daten des ZfKD des RKI sowie auf einzelne Krebsregister der deutschen Bundesländer zurückgegriffen.

Die Methodik der Erhebung der öffentlich verfügbaren Quellen (ZfKD, Krebsregister der Bundesländer, Publikationen) ist den jeweiligen Quellen zu entnehmen. Für die Auswertung der QS-OVAR wird die Methodik in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Methodik QS-OVAR

Die „OS-Ovar“ ist eine freiwillige Qualitätssicherungsinitiative, die unter der wissenschaftlichen Leitung von PD Dr. Philipp Harter, Prof. Dr. Jacobus Pfisterer, Prof. Dr. Andreas du Bois und Prof. Dr. Felix Hilpert und der Schirmherrschaft der AGO-Studiengruppe in Kooperation mit der AGO Organkommission OVAR und der Nordostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie durchgeführt wird. Die Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) ist Teil des Aktionsprogramms der Kommission Ovar der AGO mit dem Ziel, die Qualität der Therapie beim Ovarialkarzinom in Deutschland zu erfassen, zu analysieren und daraus Erkenntnisse zu gewinnen, die in Maßnahmen zur Qualitätssteigerung umgesetzt werden können. Die Teilnahme ist freiwillig und wird mit einem Zertifikat für die teilnehmenden Kliniken bestätigt. Dabei werden in ganz Deutschland alle Kliniken angeschrieben und zur Teilnahme aufgefordert. Im Rahmen der QS-OVAR werden jeweils alle Therapien bei Patientinnen mit der Erstdiagnose Ovarialkarzinom in einem definierten Zeitraum, dem dritten Quartal des jeweiligen Jahres, dokumentiert. Seit 2001 werden die Patientinnen für mindestens drei Jahre, seit 2008 für mindestens vier Jahre nachbeobachtet. Gegenstand dieser freiwilligen Qualitätssicherungsmaßnahme ist die flächendeckende Erhebung der Inzidenz von Ovarialkarzinomen in Deutschland, die Dokumentation von Operationsschritten und eingesetzten systemischen Therapien (Chemotherapien und zielgerichtete Therapien) bei den jeweils im dritten Quartal 2004, 2008, 2012 und 2016 neu diagnostizierten Patientinnen. Ebenso wird der Rezidiv- und Überlebensstatus dieser Patientinnen im Follow-up über vier Jahre verfolgt. Seit der „QS-OVAR 2008-2012“ werden die aufgetretenen Rezidive sowie deren Therapie auch über mehrere Therapielinien systematisch dokumentiert.

Details zur Qualitätssicherung QS-OVAR wurden bereits an anderer Stelle ausführlich publiziert [52]. Erhebungen für die QS-OVAR gliedern sich in zwei Phasen. In Phase I wird jeweils eine Versorgungsstrukturanalyse durchgeführt, bei der alle gynäkologischen Abteilungen in Kliniken in Deutschland angeschrieben werden, um Daten zur Inzidenz

(Primärdiagnosen pro Jahr und Primärdiagnosen im dritten Quartal) und Versorgungssituation beim Ovarialkarzinom zu erfassen. Nicht antwortende Kliniken werden ein zweites Mal angeschrieben, ebenso Kliniken bei denen die Inzidenzangaben nicht plausibel erscheinen oder die Inzidenzzahlen den in der Phase II eingereichten Dokumentationsbögen widersprechen.

In Phase II wurden allen Kliniken, die sich zur Dokumentation ihrer Patientinnen bereit erklärt hatten, die individualisierten Zugangscodes für das Online-Dokumentationssystem (Electronic Case Report Form, eCRF) zugesandt, in welchem ebenfalls die anonymisierten Operationsberichte und Histologiebefunde gesammelt wurden. Zuvor geschulte Monitore überprüften die Daten anhand der Dokumente und es wurden Plausibilitäts- und Vollständigkeitstests durchgeführt. Die Daten wurden mit den Operationsberichten und Histologiebefunden plausibilisiert und Rückfragen geklärt. Die Validität der Datenextraktion wurde anhand einer Zufallsstichprobe von 5% der Datensätze unabhängig von zwei beim Ovarialkarzinom erfahrenen Datenmanagerinnen aus der AGO-Studiengruppe überprüft. Unklare Fälle wurden anhand der Originalunterlagen von der wissenschaftlichen Leitung geprüft. Die histologischen Befunde werden für jeden Fall einzeln überprüft, so dass sichergestellt wird, dass nur invasive epitheliale Ovarialkarzinome in die Erhebung eingeschlossen werden, bei denen sich der Primärtumor in den Ovarien, der Tube oder dem Peritoneum (extra-ovarielles Ovarialkarzinom) befindet. Ausgeschlossen sind Borderline-Tumoren, Keimstrang-Stroma-Tumoren und Keimzell-Tumoren.

Folgende Patientinnen-Variablen wurden analysiert: Alter, Allgemeinzustand entsprechend der Klassifizierung der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Komorbidität definiert als Vorliegen einer Erkrankung, welche nach Einschätzung des Behandelnden die Auswahl oder Durchführung der Therapie beeinflusste, und anamnestische Zweitmalignome. Als Variablen der Tumorerkrankung wurden FIGO-Stadium, Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp und Vorhandensein von Aszites >500 ml erhoben. Erhobene Klinik-Charakteristika waren „hospital-volume“ definiert über die Anzahl der pro Jahr operierten Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Versorgungsstufe und Studienteilnahme.

Zur Therapie des Ovarialkarzinoms wurden die durchgeführten Operationsschritte, sowie die Substanzen und Anzahl der Zyklen einer durchgeführten Chemotherapie erhoben. Der postoperative Tumorrest wurde nach den Kategorien 0 mm, entsprechend makroskopischer Tumorfreiheit, 1-10 mm und >10 mm ausgewertet. Ab dem Jahr 2008 wurden außerdem die durchgeführte zielgerichtete Therapie und deren Dauer erhoben.

Jedes Jahr wurde eine Follow-up-Erhebung durchgeführt, die das Überleben, das Auftreten von Rezidiven und deren Therapie dokumentiert. Die Überlebenszeit wurde als Intervall von der histologisch gesicherten Diagnose bis zum Tod oder bis zum letzten Kontaktdatum definiert. Zu den Rezidivtherapien wurde die Rezidiv-Operation erfasst, wobei deren Ergebnis nach den Kategorien „makroskopisch tumorfrei“ und „postoperativer Tumorrest vorhanden“ ausgewertet wurde. Bei der Rezidiv-Chemotherapie wurden die eingesetzten Substanzen, die Anzahl der Zyklen und die Therapiedauer erhoben. Seit 2008 werden außerdem auch die in der Rezidivtherapie eingesetzten zielgerichteten Therapien und deren Dauer abgefragt.

In den darauffolgenden Jahren wird dann jeweils ab dem Herbst der aktuelle Status der Patientinnen abgefragt, d. h. ob die Patientinnen noch leben, ob sie rezidiviert sind und wie sie in diesem Falle behandelt werden (Chemotherapie und zielgerichtete Therapien).

Daten der QS-OVAR Kohorte 2016

In die Patientendokumentation der QS-OVAR Kohorte 2016 wurden 928 im dritten Quartal 2016 primär diagnostizierte Patientinnen eingeschlossen. Um den Anteil der in der QS-OVAR eingeschlossenen Patientinnen an den in Deutschland in diesem Zeitraum insgesamt diagnostizierten Patientinnen zu berechnen, wird auf die geschätzten Jahresinzidenzen von Ovarialmalignomen aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI zurückgegriffen, das allerdings nur Daten für „maligne Ovarialtumoren“ herausgibt (ICD-10 C56). Unter dem Sammelbegriff der malignen Ovarialtumoren verbergen sich so unterschiedliche Entitäten wie Keimzelltumoren, Stromazell-Tumoren, Sarkome und epitheliale Tumoren. Letztere beinhalten neben den invasiven (eigentlichen) Karzinomen des Kölomepithels auch die so genannten Borderline-Tumoren („low malignant potential“). Für Deutschland gibt es keine verlässlichen Angaben zur Verteilung der verschiedenen Typen. Legt man die US-amerikanischen Daten zugrunde, so sind 78,7% der malignen Ovarialtumoren invasive epitheliale Karzinome [84, 91].

Wird die Jahresinzidenz der invasiven epithelialen Karzinome anhand der Jahresinzidenz für ICD-10 C56 (2016) in Deutschland [10] berechnet, so ergeben sich 5.784 Patientinnen. Auf das Quartal umgerechnet entspricht dies 1.446 Patientinnen. In die Erhebung der QS-OVAR vom dritten Quartal 2016 wurden 928 Patientinnen eingeschlossen. Die Anzahl an eingeschlossenen Patientinnen im dritten Quartal 2016 entspricht damit einem Anteil von 64,2% an der Inzidenz der invasiven epithelialen Karzinome für ein Quartal in Deutschland in 2016 (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Hochrechnung und Inzidenz invasives epitheliales Ovarialkarzinom

Diagnose	**2016**
Jahresinzidenz Ovarialmalignome (ICD-10 C56)	**7.350**
davon invasive epitheliale Ovarialkarzinome (prozentual)	78,7%
invasive epitheliale Ovarialkarzinome	~ 5.784
pro Quartal	~ 1.446
Eingeschlossen in der Erhebung QS-OVAR	928
Anteil der in der QS-OVAR eingeschlossenen Patientinnen	64,2%
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, QS-OVAR: Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms	

Definition der Zielpopulation für die Auswertung der QS-OVAR für das vorliegende Dossier

Bei der folgenden Darstellung geht es darum, eine epidemiologische Abschätzung zur Anzahl von Patientinnen durchzuführen, die an einem fortgeschrittenen high-grade epithelialen

Ovarialkarzinom leiden, das auf die Erstlinientherapie mit Platin/Taxan+Bevacizumab angesprochen hat. Die Zielpopulation ist daher wie folgt definiert:

- High-grade epitheliales Ovarialkarzinom (definiert durch serös-papilläre, endometrioide oder klarzellige Histologie mit Grading G ≥2)
- Platin+Taxan-haltige primäre Chemotherapie und Bevacizumab Erhaltungstherapie
- Mindestens 3 Monate Progressionsfreiheit nach Abschluss der aktuellen Platin-haltigen Therapie.

  Dieses Kriterium dient dazu, sich dem Kriterium vollständiges oder partielles Ansprechen (CR/PR) zu nähern, da in der QS-OVAR keine Ansprechraten erfasst werden, sondern nur der Progress nach Definition des behandelnden Arztes.

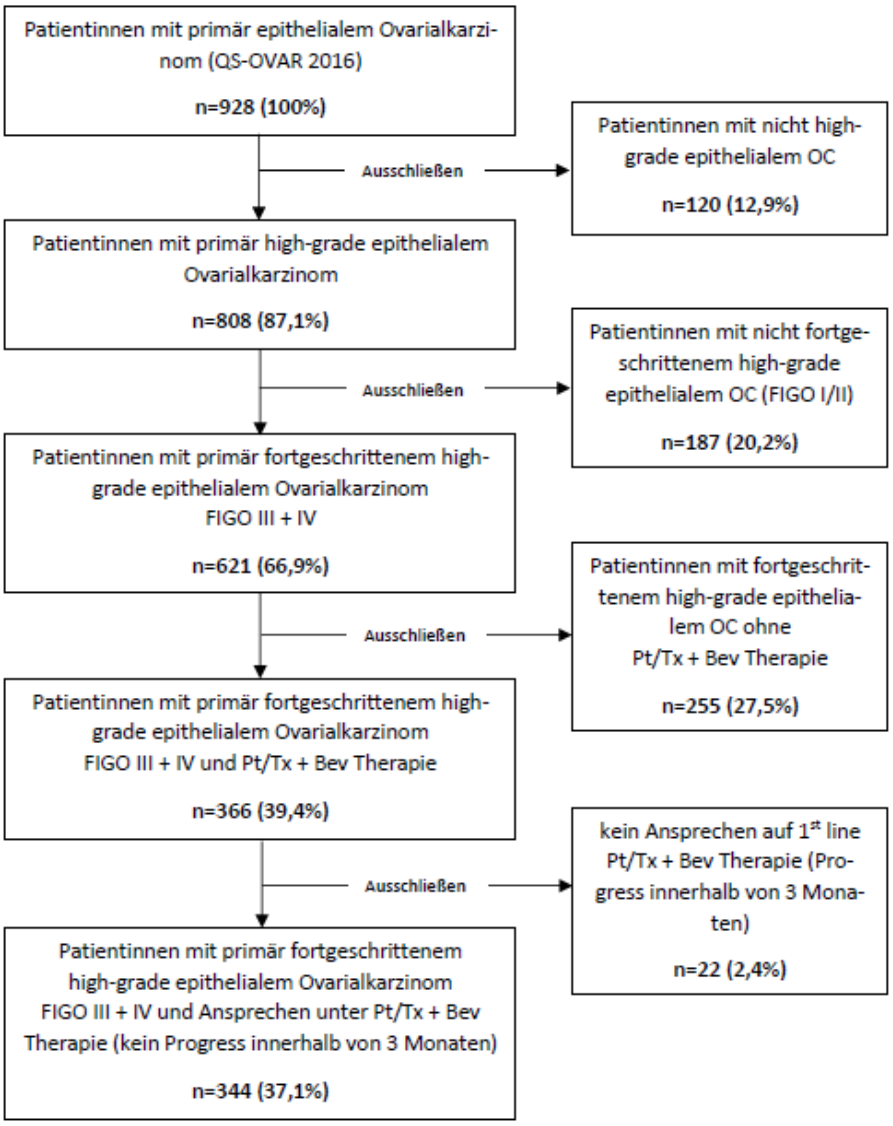

Abbildung 5: Flow Chart zur Zielpopulation (QS-OVAR Kohorte 2016)
Bev: Bevacizumab, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, OC: Ovarialkarzinom, Pt: Platin, QS-OVAR: Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms, Tx: Taxan

Übertragbarkeit der Auswertung der QS-OVAR

Wie der Methodik zu entnehmen ist, unterliegt die Erhebung im Rahmen der QS-OVAR einem hohen Qualitätsstandard und die im Zuge dessen erhobenen Daten werden als verlässlich eingestuft. Eine gute Übertragbarkeit der Daten auf die Patientinnen der Zielpopulation ist gegeben, da die Daten der QS-OVAR aus dem deutschen Versorgungskontext stammen und in der Auswertung mehr als die Hälfte der deutschen Patientinnen für das dritte Quartal 2016 eingeschlossen waren. Da sich die Auswertung jedoch auf das Erhebungsjahr 2016 bezieht, ist eine Übertragung auf das Jahr 2021 dennoch mit Unsicherheiten behaftet. Neben möglichen Veränderungen in der Inzidenz des Ovarialkarzinoms, betrifft dies insbesondere auch den Einsatz von Bevacizumab.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. März 2020.
2. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. Eight edition. Wiley Blackwell. 2017:1-272.
3. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. Lancet. 2009;374(9698):1371-82.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin. 2011;61(3):183-203.
5. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. Stand: April 2018.
7. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. Am J Pathol. 2010;177(3):1053-64.
8. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer. 2007;109(2):221-7.
9. Ryerson AB, Eheman C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, et al. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2007;109(5):1053-61.
10. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe. 2019.
11. Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“.

Presented in parts at German Cancer Conference 2014 and AGO State of the Art Meeting 2017. 2017.
12. Ezzati M, Abdullah A, Shariftabrizi A, Hou J, Kopf M, Stedman JK, et al. Recent Advancements in Prognostic Factors of Epithelial Ovarian Carcinoma. International Scholarly Research Notices. International Scholarly Research Notices. 2014;2014:1-10.
13. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1992;47(2):159-66.
14. Wittekind C, Oberschmid B. TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. Der Pathologe. 2010;31(5):333-8.
15. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. J Gynecol Oncol. 2015;26(2):87-9.
16. Society of Gynecologic Oncology. FIGO Ovarian Cancer Staging. 2014.
17. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. Virchows Arch. 2017;470(2):125-42.
18. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. Int J Gynecol Pathol. 2000;19(1):7-15.
19. Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. Advances in anatomic pathology. 2009;16(5):267-82.
20. Acheson ED, Gardner MJ, Pippard EC, Grime LP. Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile and crocidolite asbestos: a 40-year follow-up. Br J Ind Med. 1982;39(4):344-8.
21. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2004;83(4):395-400.
22. Heller DS, Gordon RE, Westhoff C, Gerber S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. Am J Ind Med. 1996;29(5):435-9.
23. Huncharek M, Geschwind JF, Kupelnick B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. Anticancer Res. 2003;23(2C):1955-60.
24. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. Occup Environ Med. 2008;65(3):164-70.
25. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(3):733-40.
26. Newhouse ML, Berry G, Wagner JC. Mortality of factory workers in east London 1933-80. Br J Ind Med. 1985;42(1):4-11.
27. Newhouse ML, Berry G, Wagner JC, Turok ME. A study of the mortality of female asbestos workers. Br J Ind Med. 1972;29(2):134-41.
28. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2007;43(4):690-709.
29. Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, Palmas A, Turbiglio M, Negri E, et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. Br J Cancer. 2005;92(3):580-6.

30. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M, et al. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005;97(2):318-22.
31. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Luchini L, Mezzopane R. Hysterectomy, oophorectomy, and subsequent ovarian cancer risk. Obstet Gynecol. 1993;81(3):363-6.
32. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008;11(3-4):301-21.
33. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. Curr Treat Options Oncol. 2009;10(1-2):67-81.
34. Gayther SA, Pharoah PD. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. Curr Opin Genet Dev. 2010;20(3):231-8.
35. Granström C, Sundquist J, Hemminki K. Population attributable fractions for ovarian cancer in Swedish women by morphological type. Br J Cancer. 2008;98(1):199-205.
36. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? Int J Mol Sci. 2020;21(3).
37. Eoh KJ, Kim JE, Park HS, Lee ST, Park JS, Han JW, et al. Detection of Germline Mutations in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Using Multi-Gene Panels: Beyond BRCA1/2. Cancer Res Treat. 2017.
38. Incorvaia L, Passiglia F, Rizzo S, Galvano A, Listi A, Barraco N, et al. "Back to a false normality": new intriguing mechanisms of resistance to PARP inhibitors. Oncotarget. 2017;8(14):23891-904.
39. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. Gynecol Oncol. 2015;137(2):343-50.
40. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marme F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). PLoS One. 2017;12(10):e0186043.
41. Hauke J, Hahnen E, Schneider S, Reuss A, Richters L, Kommoss S, et al. Deleterious somatic variants in 473 consecutive individuals with ovarian cancer: results of the observational AGO-TR1 study (NCT02222883). J Med Genet. 2019;56(9):574-80.
42. Meindl A, Hahnen E, Arnold N. Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses. Vorerst relevante Genmutationen. Gynäkologe. 2014;47:735-40.
43. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. 2003;72(5):1117-30.
44. Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. Gynecol Oncol Res Pract. 2017;4:4.
45. Konecny GE, Kristeleit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. Br J Cancer. 2016;115(10):1157-73.
46. O'Sullivan CC, Moon DH, Kohn EC, Lee JM. Beyond Breast and Ovarian Cancers: PARP Inhibitors for BRCA Mutation-Associated and BRCA-Like Solid Tumors. Front Oncol. 2014;4:42.
47. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Vermorken JB, et al. Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The

Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. Eur J Cancer. 1991;27(11):1367-72.
48. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. J Clin Oncol. 1991;9(7):1138-50.
49. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. Cancer. 1993;71(2 Suppl):606-14.
50. van Houwelingen JC, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Neijt JP. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol. 1989;7(6):769-73.
51. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95 Suppl 1:S161-92.
52. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Daten der QS-OVAR der AGO Studiengruppe, unterstützt von AGO Kommission OVAR, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Nordost-Deutsche Gesellschaft für Gyn. Onkologie (NOGGO). Frauenarzt. 2020;61(3):182-8.
53. Deutsche Krebshilfe und Deutsche Krebsgesellschaft. Die Blauen Ratgeber 03: Krebs der Gebärmutter und Eierstöcke - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2017. Verfügbar unter: http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/003_0053.pdf. [Zugriff am: 02.10.2020]
54. Ataseven B, Chiva LM, Harter P, Gonzalez-Martin A, du Bois A. FIGO stage IV epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer revisited. Gynecologic Oncology. 2016;142(3):597-607.
55. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2473-83.
56. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2484-96.
57. Miller RE, Crusz SM, Ledermann JA. Olaparib maintenance for first-line treatment of ovarian cancer: will SOLO1 reset the standard of care? Future Oncol. 2019;15(16):1845-53.
58. Sehouli J. Primär- und Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Trillium Krebsmedizin. 2020(TK Heft 4).
59. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. Cancer. 2009;115(6):1234-44.
60. du Bois A, Heitz F, Reuss A. Survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer-adapted to SOLO-1 selection criteria- a meta-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)-OVAR meta-data base including 4,856 patients. 2019.

61. Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, Lengyel E. Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? Gynecol Oncol. 2018;148(1):204-12.
62. Tumorregister München. ICD-10 C56: Ovarialtumor. Survival. 2020.
63. Mahner S, Wölber L, Hilpert F, Baumann K, Kommoss S, N DG. Innovationen in der medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms. Gynäkologe. 2014;47:1-8.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, BRAF-V600-Mutation, Kombination mit Trametinib, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/388/. [Zugriff am: 16.10.2020]
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Neratinib (Mammakarzinom, HR+, HER2+, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/510/. [Zugriff am: 16.10.2020]
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/381/. [Zugriff am: 16.10.2020]
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/451/. [Zugriff am: 16.10.2020]
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/376/. [Zugriff am: 16.10.2020]
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trametinib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/387/. [Zugriff am: 16.10.2020]
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, HER2+, adjuvante Behandlung). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/515/. [Zugriff am: 16.10.2020]
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
72. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. Annals of Oncology. 2020;31 (suppl_4):S551-S89.

73. Rohr I, Alavi S, Richter R, Keller M, Chekerov R, Oskay-Ozcelik G, et al. Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). Int J Gynecol Cancer. 2020;30(4):509-14.
74. Vergote IB, Moore KN, Hettle R, Rhodes K, Ouwens M, Ray-Coquard I. Population adjusted indirect comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 studies of olaparib with or without bevacizumab, bev alone and placebo in the maintenance treatment of women with newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer with BRCA mutation (#35). SGO - Annual Meeting On Women's Cancer. 2020.
75. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: Fallzahlen in Deutschland für Inzidenz und Prävalenz (C56; C57). 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=F0B4C291298D052051FC76F3FAFDED04.1_cid372. [Zugriff am: 25.09.2020]
76. AstraZeneca. Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung für die Jahre 2020-2024 und Ableitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2020.
77. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C57, C57.0. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsregister.bremen.de/auswertungen/datenbank/bremen-bremerhaven.html. [Zugriff am: 25.09.2020]
78. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C57, C57.0. 2020. Verfügbar unter: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/daten/datenbankabfrage. [Zugriff am: 25.09.2020]
79. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C57, C57.0. 2020. Verfügbar unter: http://datenabfrage.krebsregister-hamburg.de/. [Zugriff am: 25.09.2020]
80. Krebsregister Schleswig-Hostein. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C57, C57.0. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/datenbankabfrage. [Zugriff am: 25.09.2020]
81. Landeskrebsregister NRW. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C57, C57.0. 2020. Verfügbar unter: https://www.landeskrebsregister.nrw/krebs-in-nrw/interaktive-datenbankabfrage/. [Zugriff am: 25.09.2020]
82. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Kerkmann M, Lamparter C, et al. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR". Presented in parts at European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Congress 2019 and published in FRAUENARZT 3/2020. 2020.
83. Trent Cancer Registry. Overview of Ovarian Cancer in England: Incidence, Mortality and Survival. 2012.
84. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. Cancer. 2003;97(10 Suppl):2615-30.
85. Sehouli J, Lichtenegger W, Hauptmann S, Dietel M. Therapie von Borderline-Tumoren des Ovars. Frauenarzt. 2002;43(10):1202-7.
86. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
87. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391-402.

88. AstraZeneca. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1) - Clinical Study Report. D0817C00003. 2019.
89. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-September 2020. Stand: 30. September 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juli_2020.pdf. [Zugriff am: 05.10.2020]
90. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit auf Grundlage des Zensus 2011. 2020. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 05.10.2020]
91. du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001. Zentralbl Gynakol. 2005;127(01):9-17.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3.1). 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arznei-mittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
1. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365 Tage[a]	1 Tag pro Behandlung
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	16-17 Gaben[b]	1 Tag pro Behandlung
2. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)		kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365 Tage[a]	1 Tag pro Behandlung
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-	-

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	16-17 Gaben[b]	1 Tag pro Behandlung
2. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-	-

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Die Gabe von Olaparib ist in der Regel auf zwei Jahre beschränkt (dies entspricht insgesamt 730 Tagen).

b: Die Gabe von Bevacizumab ist auf einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten beschränkt (inklusive der Gaben zusammen mit der Chemotherapie). In 15 Monaten sind insgesamt 22 Gaben alle drei Wochen möglich. Abzüglich der Gaben, die zusammen mit der Chemotherapie erfolgen (5-6 Gaben), verbleiben in der vorliegenden Therapiesituation noch 16-17 Gaben Bevacizumab alle drei Wochen.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz

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

Olaparib

Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation wird eine Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab zur Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben und deren Tumor mit einem positiven Status der HRD assoziiert ist, eingesetzt [1].

Die Behandlung mit Olaparib wird bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu zwei Jahren fortgeführt. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach zwei Jahren, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung profitieren können, können länger als zwei Jahre behandelt werden [1].

Die empfohlene Dosis Olaparib ist 300 mg (zwei Tabletten à 150 mg) zweimal täglich, welches einer gesamten Tagesdosis von 600 mg entspricht [1].

Aus diesen Angaben ergibt sich für Olaparib die tägliche orale Gabe von 600 mg (2 × 300 mg) mit einer maximalen Behandlungsdauer von zwei Jahren (730 Tage) für die überwiegende Mehrzahl der Patienten.

Bevacizumab

Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation wird eine Behandlung mit Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet [2, 3]. Die Fachinformation von Bevacizumab bezieht sich bezüglich der FIGO-Stadien auf die Version von 1988. Das Kriterium „FIGO IIIB bis IV“ nach der Klassifikation von 1988 lässt sich mit der seit 2014 gültigen Klassifizierung somit als „FIGO III bis IV“ abbilden [4].

Bevacizumab wird über bis zu sechs Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet [2, 3].

Die empfohlene Bevacizumab-Dosis beträgt 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion [2, 3].

Behandlung mit Olaparib und Bevacizumab in der vorliegenden Therapiesituation

Entsprechend dem Anwendungsgebiet wird Olaparib in Kombination mit Bevacizumab nach Beendigung der Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab begonnen, wenn die Patienten vollständig oder partiell auf die Platin-basierte Erstlinientherapie angesprochen haben [1]. Als zVT hat der G-BA entsprechend die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab vergeben [5]. Die initiale Behandlung von Bevacizumab in Kombination mit der primären Chemotherapie ist demzufolge weder Bestandteil der Therapie mit Olaparib noch der zVT. Bei der Darstellung der Kosten wird dieser Therapieabschnitt entsprechend nicht berücksichtigt. Da jedoch die Anzahl der Bevacizumab-Behandlungen im Zeitraum der alleinigen Gabe, sowie der Beginn der Olaparib-Therapie von der vorangegangenen Kombinationstherapie abhängt, wird im Folgenden auf die relevanten Punkte diesbezüglich eingegangen.

Bevacizumab wird über einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten verabreicht. In diesen 15 Monaten können 22 Gaben Bevacizumab alle drei Wochen erfolgen.

Die S3-Leitlinie empfiehlt beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom in der Erstlinie eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel über sechs Zyklen alle drei Wochen durchzuführen. Eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab kann erwogen werden [6]. Es wird daher angenommen, dass in der Regel sechs Zyklen Chemotherapie verabreicht werden. Bevacizumab kann entsprechend Fachinformation bis zu sechs Zyklen parallel zur

Chemotherapie gegeben werden. Eine Untergrenze für die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie ist der Fachinformation anhand der Zulassungsstudien von Bevacizumab für das Ovarialkarzinom (ICON7 und GOG-0218) zu entnehmen. In der Studie GOG-0218 erfolgten fünf Gaben Bevacizumab parallel zur Chemotherapie, in der Studie ICON7 waren es fünf oder sechs [2, 3, 7-9]. Es wird davon ausgegangen, dass fünf bis sechs Gaben Bevacizumab zusammen mit der Chemotherapie erfolgen. Entsprechend können noch 16-17 Gaben Bevacizumab nach dem letzten Chemotherapie-Zyklus erfolgen, um die maximale Behandlungsdauer mit 22 Gaben zu erreichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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				
1. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365[a]
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	16-17[b]
2. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)		kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365[a]
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
1. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	16-17[b]
2. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Die Gabe von Olaparib ist in der Regel auf zwei Jahre beschränkt (dies entspricht insgesamt 730 Tagen).

b: Die Gabe von Bevacizumab ist auf einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten beschränkt (inklusive der Gaben zusammen mit der Chemotherapie). In 15 Monaten sind insgesamt 22 Gaben alle drei Wochen möglich. Abzüglich der Gaben, die zusammen mit der Chemotherapie erfolgen (5-6 Gaben), verbleiben in der vorliegenden Therapiesituation noch 16-17 Gaben Bevacizumab alle drei Wochen.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-14: Jahresverbrauch 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)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
1. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	365 Tage[a]	600 mg (≙4 Tabl.) (2x täglich 2 Tabl. à 150 mg)	219.000 mg (≙1.460 Tabl.)
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		16-17 Tage[b]	1.030,5 mg[c]	16.488,00 mg - 17.518,50 mg
2. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)		365 Tage[a]	600 mg (≙4 Tabl.) (2x täglich 2 Tabl. à 150 mg)	219.000 mg (≙1.460 Tabl.)
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	16-17 Tage[b]	1.030,5 mg[c]	16.488,00 mg - 17.518,50 mg
2. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-	-

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)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
a: Die Gabe von Olaparib ist in der Regel auf zwei Jahre beschränkt (dies entspricht insgesamt 730 Tagen). b: Die Gabe von Bevacizumab ist auf einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten beschränkt (inklusive der Gaben zusammen mit der Chemotherapie). In 15 Monaten sind insgesamt 22 Gaben alle drei Wochen möglich. Abzüglich der Gaben, die zusammen mit der Chemotherapie erfolgen (5-6 Gaben), verbleiben in der vorliegenden Therapiesituation noch 16-17 Gaben Bevacizumab alle drei Wochen. c: Die Dosierung von Bevacizumab beträgt 15 mg/kg Körpergewicht. Das durchschnittliche Körpergewicht von Frauen in Deutschland beträgt 68,7 kg entsprechend Mikrozensus 2017. Daraus errechnet sich eine durchschnittliche Dosis von 1.030,5 mg pro Gabe. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Olaparib

Gemäß Vorgabe der aktuellen Fachinformation beträgt die empfohlene Olaparib-Dosis 300 mg (zwei Tabletten à 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (vier Tabletten) [1].

Bevacizumab

Gemäß Vorgabe der aktuellen Fachinformation beträgt die empfohlene Bevacizumab-Dosierung 15 mg/kg Körpergewicht [2, 3]. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg bei Frauen in Deutschland [10] errechnet sich eine Dosis von 1.030,5 mg pro Gabe.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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**
Olaparib	Lynparza® (AstraZeneca) 5.484,14 € (Packung mit 112 Tabletten à 150 mg)[a]	5.164,35 € (5.484,14 € –318,02 €–1,77 €)
Bevacizumab	Aybintio® (MSD Sharp&Dohme) 1.513,90 € (Durchstechflasche mit 400 mg (25 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	1.426,71 € (1.513,9 €–85,42 €–1,77 €)
	Aybintio® (MSD Sharp&Dohme) 386,74 € (Durchstechflasche mit 100 mg (25 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	363,62 € (386,74 €–21,35 €–1,77 €)
Hinweis: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung beträgt der MwSt.-Satz in Deutschland 16%. In den Tabellen des Moduls werden die Kosten basierend auf dem aktuell gültigen MwSt.-Satz von 16% dargestellt. In der beigefügten Excel-Tabelle sind zusätzlich die Berechnungen basierend auf einem MwSt.-Satz von 19% ausgewiesen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MwSt.: Mehrwertsteuer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.10.2020) entnommen. Die Kostenberechnung wird im Folgenden beispielhaft erklärt:

Der Preis für eine Packung (112 Filmtabletten) Lynparza® errechnet sich aus dem Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (5.484,14 €), abzüglich:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V 7% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens: 318,02 €
- 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 3.1). 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Nicht zutreffend.				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für Olaparib werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA beim aktuellsten abgeschlossenen Verfahren zu Olaparib [11].

Für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT fallen bezüglich Bevacizumab keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen an. Auch bezüglich der Hilfstaxe bestehen keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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**
Nicht zutreffend	

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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**
Nicht zutreffend.			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)		**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arznei-mittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in €**
Zu bewertendes Arzneimittel						
1. Jahr	Olaparib (Erhaltungs-therapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	67.320,99 €	-	-	67.320,99 €
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungs-therapie)		63.108,48 € - 67.052,76 €	-	-	63.108,48 € - 67.052,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arznei-mittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €[a]	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €[a]	Jahres-therapie-kosten pro Patient in €
2. Jahr	Olaparib (Erhaltungs-therapie)		67.320,99 €	-	-	67.320,99 €
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungs-therapie)		-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
1. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungs-therapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10	63.108,48 € - 67.052,76 €	-	-	63.108,48 € - 67.052,76 €
2. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungs-therapie)		-	-	-	-

Quelle: [12].

Hinweis: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung beträgt der MwSt.-Satz in Deutschland 16%. In den Tabellen des Moduls werden die Kosten basierend auf dem aktuell gültigen MwSt.-Satz von 16% dargestellt. In der beigefügten Excel-Tabelle sind zusätzlich die Berechnungen basierend auf einem MwSt.-Satz von 19% ausgewiesen.

a: Für Olaparib werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt. Für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT fallen bezüglich Bevacizumab keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen sowie der Hilfstaxe an.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, MwSt. Mehrwertsteuer, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Kontraindikationen

Patienten, die im Rahmen der Primärtherapie nicht mit Bevacizumab behandelt werden können (z. B. aufgrund von Kontraindikationen), kommen grundsätzlich nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet in Frage.

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

- Lynparza® wird für die Anwendung bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤30 ml/min) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patientinnen nicht untersucht wurden. Lynparza® darf bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Die Patientin sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.
- Für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza® nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patientinnen nicht untersucht wurden.
- 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 CTCAE-Grad ≤1 sein).
- Patientinnen mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patientinnen während der Schwangerschaft bzw. im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden.

- Stillende Patientinnen; während der Behandlung und ein Monat nach Einnahme der letzten Dosis sollte nicht gestillt werden.

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 (in Kombination mit Bevacizumab z. B. Anämie, Erbrechen, Übelkeit, Fatigue/Asthenie), sofern dies als notwendig erachtet wird.
- Patientinnen, die eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen.
- Patientinnen, bei denen ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) und/oder eine akute myeloische Leukämie (AML) während der Therapie festgestellt werden.
- Patientinnen, die neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln, oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird.

In der Studie PAOLA-1 brachen in der Zielpopulation 19,6% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 6,1% der Patientinnen im Vergleichsarm die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab (siehe Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

Ambulanter Versorgungsbereich

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und von Bevacizumab entstammen den entsprechenden Fachinformationen [1-3]. Der Preis der Arzneimittel wurde der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.10.2020). Die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte (Herstellerrabatt und Apothekenrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V (zuletzt geändert durch Artikel 2 G v. 15.11.2019 | 1604); https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband [13]) berechnet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
2. Samsung Bioepis NL B. V. Fachinformation. Aybintio® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2020.
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020.

4. Prat J, Figo Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2014;124(1):1-5.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-250. 2019.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. März 2020.
7. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2473-83.
8. Oza A, Cook A, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann J, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. The Lancet Oncology. 2015;16(8):928-36.
9. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2484-96.
10. 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/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 02.10.2020]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6286/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]
12. AstraZeneca. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2020.
13. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Berlin und dem Deutschen Apothekerverband. 2013.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

Auswahl der Patienten

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei HRD-positivem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in Kombination mit Bevacizumab:

Bevor eine Behandlung mit Lynparza und Bevacizumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (EOC), Eileiterkarzinoms (FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (PPC) begonnen wird, muss eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität bei den Patientinnen bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

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

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit Bevacizumab beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Lynparza in Kombination mit Bevacizumab

Wenn Lynparza in Kombination mit Bevacizumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei high-grade EOC, FTC oder PPT nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab angewendet wird, beträgt die Dosis von Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen. Es wird auf die vollständige Fachinformation für Bevacizumab verwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dauer der Behandlung

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei HRD-positivem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in Kombination mit Bevacizumab:

Patientinnen können die Behandlung mit Lynparza fortführen bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach 2 Jahren, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung mit Lynparza profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden. Für die empfohlene Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab wird auf die Fachinformation für Bevacizumab verwiesen. Die Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab, die sowohl den Zeitraum in Kombination mit Chemotherapie als auch den Zeitraum der Erhaltungstherapie umfasst, beträgt maximal 15 Monate (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 CYP (Cytochrom P450)3A-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.

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 $\leq$ 30 ml/min) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden. Lynparza darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Der Patient sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

Patienten nicht kaukasischer Abstammung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

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

Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]

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

Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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

Hämatologische Toxizität

Bei Patienten, die mit Lynparza behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten ≤ 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 Gesamtinzidenz des myelodysplastischen Syndroms/der akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) bei Patienten, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-Follow-up) erhielten, betrug <1,5% und die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patienten, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen <6 Monaten und >2 Jahren; Daten zu einer längeren Expositionsdauer sind begrenzt. Bei allen Patienten lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben, da alle Patienten zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten hatten. Viele hatten auch andere DNA-schädigende Wirkstoffe und Strahlentherapie erhalten. Die Mehrzahl der Berichte betraf Träger einer Keimbahn-Mutation von BRCA1/2 (gBRCA1/2). Die Inzidenz der MDS/AML-Fälle war bei Patienten mit gBRCA1m und gBRCA2m ähnlich (1,6% bzw. 1,0%). Einige der Patienten hatten eine Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte. Wenn MDS und/oder AML während der Therapie mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und den Patienten entsprechend zu behandeln.

Pneumonitis

Pneumonitis, darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, wurde bei <1,0% der Patienten berichtet, die Lynparza in klinischen Studien erhielten. Die Berichte über Pneumonitis hatten kein konsistentes klinisches Muster und wurden von einer Reihe anderer prädisponierender Faktoren überlagert (Krebs und/oder Metastasen in der Lunge, zugrunde liegende Lungenerkrankung, Rauchen in der Vorgeschichte, und/oder vorherige Chemotherapie und

Strahlentherapie). Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Embryo-fetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Lynparza den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 300 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung

Lynparza sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen. Männliche Patienten und ihre weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie und noch 3 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis von Lynparza ein zuverlässiges Verhütungsmittel anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Wechselwirkungen

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

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100-mg- bzw. 150-mg-Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Fläche unter der Kurve (AUC) um 170% (90%-KI: 144-197%) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzyms zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden. Die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 100 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

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

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

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

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), Organo-Anion-Transporter Polypeptid B1 (OATP1B1), Organo-Kation-Transporter (OCT)1, OCT2, Organo-Anion-Transporter 3 (OAT3), Multidroge und Giftstoff-Extrusion 1-Transporter (MATE1) und Multidroge und Giftstoff-Extrusion 2-Transporter (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, Enthaltsamkeit ist die gewählte Verhütungsmethode (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen.

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

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei der Ratte bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der humantherapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Olaparib bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus von Olaparib sollte Lynparza jedoch während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. (siehe vorherigen Abschnitt „Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung“ für weitere Informationen über Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests.)

Stillzeit

Tierstudien zur Exkretion von Olaparib in die Muttermilch liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. In Anbetracht der pharmakologischen Eigenschaften des Produktes darf während der Lynparza-Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

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

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

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

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Lynparza 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 (≥10%) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Fatigue, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Leukopenie.

Nebenwirkungen des Grades ≥3, die bei >2% der Patienten auftraten, waren Anämie (17%), Neutropenie (6%), Fatigue/Asthenie (5%), Leukopenie (3%), Thrombozytopenie (3%) und Erbrechen (2%).

Nebenwirkungen, die bei der Monotherapie am häufigsten zu Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen führten, waren Anämie (16,2%), Erbrechen (6,8%), Übelkeit (6,2%), Neutropenie (6,2%) und Fatigue/Asthenie (6,0%). Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führten, waren Anämie (1,8%), Fatigue/Asthenie (0,7%), Übelkeit (0,7%) und Thrombozytopenie (0,7%).

Wenn Lynparza in Kombination mit Bevacizumab angewendet wird, entspricht das Sicherheitsprofil im Allgemeinen dem der Einzelsubstanzen.

Unerwünschte Ereignisse führten bei Anwendung in Kombination mit Bevacizumab zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion von Olaparib bei 57,4% der Patientinnen und führten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie von Olaparib/Bevacizumab bzw. Placebo/Bevacizumab bei 20,4% bzw. 5,6% der Patientinnen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion führten, waren Anämie (20,6%) und Übelkeit (7,5%). Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führten, waren Anämie (3,6%), Übelkeit (3,4%) und Fatigue/Asthenie (1,5%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 2.351 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 der Systemorganklasse (SOC) anhand des medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)- und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 3-20 aufgelistet. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000,

<1/100), selten (≥1/10.000, <1/1000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-20: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	**Häufigkeit aller CTCAE-Grade**	**Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**Sehr häufig** Anämie[a], Neutropenie[a], Thrombozytopenie[a], Leukopenie[a] **Häufig** Lymphopenie[a]	**Sehr häufig** Anämie[a] **Häufig** Neutropenie[a], Thrombozytopenie[a], Leukopenie[a] **Gelegentlich** Lymphopenie[a]
Erkrankungen des Immunsystems	**Häufig** Hautausschlag[a] **Gelegentlich** Überempfindlichkeit[a], Dermatitis[a], Angioödem*	**Selten** Hautausschlag[a], Überempfindlichkeit[a]
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	**Sehr häufig** Verminderter Appetit	**Gelegentlich** Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	**Sehr häufig** Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie	**Gelegentlich** Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**Sehr häufig** Husten[a], Dyspnoe[a]	**Häufig** Dyspnoe[a] **Gelegentlich** Husten[a]
Erkrankungen des Gastrointestinal-traktes	**Sehr häufig** Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie **Häufig** Stomatitis[a], Schmerzen im Oberbauch	**Häufig** Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit **Gelegentlich** Stomatitis[a], Schmerzen im Oberbauch
Erkankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	**Selten** Erythema nodosum	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	**Sehr häufig** Fatigue (einschließlich Asthenie)	**Häufig** Fatigue (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen	**Häufig** Erhöhter Kreatininwert im Blut **Gelegentlich** Erhöhtes mittleres Zellvolumen	**Gelegentlich** Erhöhter Kreatininwert im Blut

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	**Häufigkeit aller CTCAE-Grade**	**Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber**
a: Anämie schließt die bevorzugten Begriffe (PT) Anämie, makrozytäre Anämie, Erythropenie, Abnahme des Hämatokritwertes, Abnahme des Hämoglobinwertes, normochrome Anämie, normochrome normozytäre Anämie, normozytäre Anämie und Abnahme der Anzahl roter Blutzellen ein; Neutropenie schließt die PT Agranulozytose, febrile Neutropenie, Abnahme der Granulozytenanzahl, Granulozytopenie, idiopathische Neutropenie, Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und Abnahme der Neutrophilenanzahl ein; Thrombozytopenie schließt die PT Abnahme der Thrombozytenanzahl, Abnahme der Thrombozyten-Bildung, Abnahme des Thrombokritwertes und Thrombozytopenie ein; Leukopenie schließt die PT Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein; Lymphopenie schließt die PT Abnahme der B-Lymphozytenanzahl, Abnahme der Lymphozytenanzahl, Lymphopenie und Abnahme der T-Lymphozytenanzahl ein; Husten schließt die PT Husten und produktiver Husten ein; Ausschlag schließt die PT exfoliativer Hautausschlag, generalisiertes Erythem, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag und pruritischer Ausschlag ein; Überempfindlichkeit schließt die PT Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel und Überempfindlichkeit ein; Dermatitis schließt die PT Dermatitis, allergische Dermatitis und exfoliative Dermatitis ein; Dyspnoe schließt die PT Dyspnoe und Dyspnoe bei Belastung ein; Stomatitis schließt die PT aphthöse Ulzeration, Ulzeration im Mund und Stomatitis ein. * Beobachtet nach Markteinführung. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Bevorzugter Begriff		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gab es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Anämie war die häufigste Nebenwirkung des CTCAE-Grades ≥3, die in klinischen Studien berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Anämie betrug ungefähr 4 Wochen (ungefähr 7 Wochen für Ereignisse des CTCAE-Grades ≥3). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In klinischen Studien mit der Tabletten-Darreichungsform betrug die Inzidenz von Anämie 40,8% (18,1% mit CTCAE-Grad ≥3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betrugen 17,7%, 12,2% bzw. 2,5%. 22,6% der mit Olaparib behandelten Patienten benötigten eine oder mehrere Bluttransfusionen. Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Olaparib und Abnahmen des Hämoglobins wurde gezeigt. In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Abnahmen) des CTCAE-Grades ≥2 gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 23%, bei der absoluten Anzahl von Neutrophilen 19%, Thrombozyten 6%, Lymphozyten 29% 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 den oberen Normwertbereich (ULN) hinaus betrug ca. 58%. Die Spiegel schienen sich nach einem Behandlungsabbruch wieder zu normalisieren und keine klinischen Konsequenzen zu haben.

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Sonstige Laborergebnisse

In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Erhöhungen) des CTCAE-Grades ≥2 gegenüber dem Ausgangswert beim Blutkreatinin-Spiegel ca. 11%. Daten aus einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine mittlere Erhöhung bis zu 23% gegenüber Baseline, die im Zeitverlauf konsistent blieb und nach dem Behandlungsabbruch zur Baseline zurückkehrte, ohne offensichtliche klinische Folgen. 90% der Patienten hatten Baseline-Kreatininwerte von CTCAE-Grad 0 und 10% von CTCAE-Grad 1.

Gastrointestinale Toxizität

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

Bei der Erstlinien-Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms trat bei den Patientinnen Übelkeit (77% unter Olaparib, 38% unter Placebo), Erbrechen (40% unter Olaparib, 15% unter Placebo), Diarrhö (34% unter Olaparib, 25% unter Placebo) und Dyspepsie (17% unter Olaparib, 12% unter Placebo) auf. Übelkeit führte bei 2,3% der mit Olaparib behandelten Patientinnen zum Absetzen der Therapie (CTCAE-Grad 2) und bei 0,8% der mit Placebo behandelten Patientinnen (CTCAE-Grad 1); 0,8% bzw. 0,4% der mit Olaparib behandelten Patientinnen brachen die Therapie ab aufgrund von Erbrechen bzw. Dyspepsie von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 2). Keine der mit Olaparib oder mit Placebo behandelten Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Diarrhö ab. Keine der mit Placebo behandelten Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Erbrechen oder Dyspepsie ab. Übelkeit führte zu Therapieunterbrechungen bzw. Dosisreduktionen bei 14% bzw. 4% der mit Olaparib behandelten Patientinnen. Erbrechen führte zu Unterbrechungen bei 10% der mit Olaparib behandelten Patientinnen; keine der mit Olaparib behandelten Patientinnen reduzierte die Dosierung aufgrund von Erbrechen.

<u>Kinder und Jugendliche</u>

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

Für 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.

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

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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

[…]“

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

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

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

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

Der EPAR zu Lynparza® enthält keinen Anhang IV zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Risikominimierung („Risk minimisation measures") sind im CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) Extension of Indication Variation Assessment Report die in Tabelle 3-21 aufgelisteten Maßnahmen beschrieben [2].

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	**Maßnahmen zur Risikominimierung**
Wichtige bekannte Risiken:	
Keine	
Wichtige potenzielle Risiken:	
Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie	Routine Risiko-Kommunikation in: • Fachinformation Abschnitt 4.4, • Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 und 4. Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 Gebrauchsinformation, Abschnitt 4
Neue primäre Neoplasien	Keine

Risiko	**Maßnahmen zur Risikominimierung**
Pneumonitis	Routine Risiko-Kommunikation in: • Fachinformation Abschnitt 4.4, • Gebrauchsinformation, Abschnitt 2. Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation, Abschnitt 2
Anwendungsfehler aufgrund der Verfügbarkeit von Kapseln und Tabletten	Routine Risiko-Kommunikation in: • Fachinformation Abschnitt 4.2, • Gebrauchsinformation, Abschnitt 3. Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitt 4.2 Gebrauchsinformation, Abschnitt 3 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Aussendung einer DHPC (Dear Healthcare Professional Communication) für Verschreiber und Apotheker mit genauen Informationen zu den 2 Darreichungsformen
Auswirkungen auf embryo-fetales Überleben und embryo-fetale Entwicklung	Routine Risiko-Kommunikation in: • 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 Gebrauchsinformation Abschnitt 2
Fehlende Information:	
Langzeiteffekte von/potenzielle Langzeittoxizität gegenüber Olaparib	Keine
DHPC: Dear Healthcare Professional Communication	

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der EPAR-Produktinformation [1] und dem CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report entnommen worden [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: EPAR - Produktinformation. 2020.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: CHMP extension of indication variation assessment report. 2020.

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 3-22 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 3-22 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 3-22: 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.	HRD-Status	„Bevor eine Behandlung mit Lynparza und Bevacizumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des EOC, FTC oder PPC begonnen wird, muss eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität bei den Patientinnen bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode (siehe Abschnitt 5.1).“ (Seite 20, Abschnitt 4.2)	ja
2.	Großes Blutbild	„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 24, Abschnitt 4.4) „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 30, Abschnitt 4.8)	ja
3.	Hämatologische Untersuchung	„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 24, Abschnitt 4.4)	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)
4.	Analyse des Knochenmarks und/oder zytogenetische Blutanalyse	„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 24, Abschnitt 4.4)	nein
5.	Lungenuntersuchung	„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 24, Abschnitt 4.4)	ja
6.	Schwangerschaftstest	„Ein Schwangerschaftstest sollte bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden und regelmäßig während der Behandlung in Betracht gezogen werden.“ (Seite 26, Abschnitt 4.6)	ja

Quelle: [1].

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, EOC: Epitheliales Ovarialkarzinom, FTC: Eileiterkarzinom, HRD: Homologe Rekombinations-Defizienz, PPC: Primäres Peritonealkarzinom

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-22 basieren auf den Angaben der EPAR-Produktinformation von Lynparza® [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.

HRD-Status

Vor Einleitung der Erhaltungstherapie in der vorliegenden Indikation bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen haben, ist ein positiver Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) nachzuweisen. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Tabelle 3-22 unter 1. HRD-Status).

Der Nachweis eines HRD-Status ist im aktuell gültigen EBM nicht abgebildet.

Derzeit ist lediglich der Nachweis einer BRCA1/2-Mutation im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Liegt eine familiäre Vorbelastung vor, so kann die genetische Testung auf **BRCA-Keimbahnmutationen** zur Abklärung eines erhöhten Erkrankungsrisikos durch die Fachärzte der Humangenetik veranlasst und über die Ziffern 11440 oder 11518 abgerechnet werden.

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.

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.

Des Weiteren können Fachärzte für Pathologie die **BRCA-Diagnostik im Tumorgewebe** zur Therapieplanung über die GOP 19456 oder 19453 abbilden.

Der Nachweis einer genomischen Instabilität, der ebenfalls gemäß Fachinformation zu einem positiven HRD-Status und somit einer Indikationsstellung der Olaparib-Behandlung in Kombination mit Bevacizumab beim fortgeschrittenen, high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom **führen kann, ist nicht ausreichend im derzeit gültigen EBM abgebildet:** Für die Abrechnung der genomischen Instabilität kommt grundsätzlich die GOP 19454 in Frage, jedoch mit gewissen Einschränkungen. So kann beispielsweise die GOP 19454 aufgrund eines Ausschlusses nach Abrechnung des BRCA-Mutationsnachweises über die GOP 19453 nicht mehr für die Abrechnung des GIS-Nachweises angewandt werden. Vor diesem Hintergrund besteht Anpassungsbedarf im EBM.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-22 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) mit dem Stand vom 1. Oktober 2020 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.

Mit HRD assoziierte genomische Veränderungen, die in der Studie PAOLA-1 untersucht wurden, schließen den Genom-weiten Verlust der Heterozygotie, allelische Imbalancen in den Regionen um die Telomere und langstreckige DNA-Brüche ein.

Die Bestimmung dieser Parameter kann z. B. durch die genomweite Analyse von Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism, SNP) bzw. Copy Number Variations (CNVs), wie Zunahme und Verlust der Kopienzahl, Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity, LOH), Kopien-neutraler Verlust der Heterozygotie (copy neutral loss of heterozygosity, cnLOH), Ploidie, allelspezifische Veränderungen, Bruchpunktbestimmung, Mosaizismus, klonale Heterogenität oder Chromothripsis, erfolgen. Diese genomischen Veränderungen können z. B. über sogenannte Microarrays analysiert werden. Beispiele hierfür sind der OncoScan FFPE Array von Affymetrix (Thermo Fischer) oder der Infinium CytoSNP Bead Chip (Illumina). Eine alternative Methode ist die Sequenzanalyse mittels low-pass Gesamtgenomsequenzierung (low pass whole genome sequencing, lpWGS) [2-5]. Zur Auswertung der Daten werden verschiedene Algorithmen entwickelt, die vergleichbare Ergebnisse liefern könnten.

Aktuell kann der HRD-Test, der in der PAOLA-1 Studie angewendet wurde (Myriad MyChoice HRD), lediglich in einem Zentrallabor in Marburg durchgeführt werden. Der durchgeführte Myriad Test erlaubt die Evaluierung von drei GIS bestimmenden Parametern und des Keimbahn- bzw. somatischen (g/s)BRCA-Status durch Analyse von mehr als 25.000 SNPs sowie der kompletten Exone der Gene BRCA1 und 2.

Inzwischen sind BRCA- bzw. Genpanel von anderen Anbietern weit in der Entwicklung fortgeschritten. Da in den letzten Jahren durch die Verbreitung der Parallelsequenzierung in der klinischen Routinediagnostik eine entsprechende Expertise entwickelt wurde, wird dadurch auch eine Diagnostik der Patienten im klinischen Alltag möglich werden. Entsprechende bioinformatische Pipelines zur Datenauswertung werden von den Diagnostikfirmen mitentwickelt. Welche Genpanel oder Technologien sich zum Nachweis von Genomschäden eignen, wird derzeit noch evaluiert. Anschließend sollte der Nachweis der Vergleichbarkeit verschiedener verfügbarer Methoden im Rahmen einer Harmonisierungsstudie geführt werden.

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. 2020.
2. Timms KM, Abkevich V, Hughes E, Neff C, Reid J, Morris B, et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. Breast Cancer Res. 2014;16(6):475.
3. Telli ML, Timms KM, Reid J, Hennessy B, Mills GB, Jensen KC, et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2016;22(15):3764-73.
4. Gröschel S, Hübschmann D, Raimondi F, Horak P, Warsow G, Fröhlich M, et al. Defective homologous recombination DNA repair as therapeutic target in advanced chordoma. Nat Commun. 2019;10(1):1635.
5. Sztupinszki Z, Diossy M, Krzystanek M, Reiniger L, Csabai I, Favero F, et al. Migrating the SNP array-based homologous recombination deficiency measures to next generation sequencing data of breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2018;4:16.