

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Olaparib (Lynparza<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.11.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	36

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte .....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	35

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP1A2, CYP3A
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
FAS	Full-Analysis-Set
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
FOLFIRINOX	5-Fluorouracil+Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation (germline BRCA)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl Patienten in der Analyse
NE	Nicht erreicht
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival) 2

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
QLQ-C30	30-item Core Quality of Life Questionnaire
QLQ-PAN26	Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Olaparib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Lynparza® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX46</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>35642</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>13704300 (100 mg) bzw. 13704317 (150 mg)</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C25 (Bösartige Neubildung des Pankreas)</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I29993, I19914, I19916, I105343, I105344, I19927, I105345, I127384, I85653, I109621, I20821, I20820, I20819, I20815, I129653, I130167, I129721, I127379, I129368, I129723, I127380, I20814, I20816, I20818, I127381, I111418, I29992, I19915, I19917, I25418, I25420, I25419, I29994, I19928, I19926, I25421, I103066, I104903, I101970, I25423, I25422, I20817</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<u>Adenokarzinom des Pankreas</u> Lynparza <sup>®</sup> wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	03.07.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><u>Ovarialkarzinom</u></p> <p>Lynparza<sup>®</sup> (Filmtabletten) wird angewendet als Monotherapie für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>BRCA1/2</i>-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben</li> <li>• Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell)</li> </ul> <p>Lynparza<sup>®</sup> (Filmtabletten) in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) <i>high-grade</i> 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 <i>BRCA1/2</i>-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul>	<p>12.06.2019</p> <p>08.05.2018</p> <p>03.11.2020</p>
<p><u>Mammakarzinom</u></p> <p>Lynparza<sup>®</sup> (Filmtabletten) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben</p> <p>Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten <i>Setting</i> behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet.</p> <p>Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine</p>	<p>08.04.2019</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein	
<u>Prostatakarzinom</u> Lynparza <sup>®</sup> wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und <i>BRCA1/2</i> -Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz ( <i>new hormonal agent</i> ) umfasste, progredient ist	03.11.2020
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HRD: Homologe Rekombinationsdefizienz	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	Beobachtendes Abwarten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

Im Rahmen des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2018-B-209) wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 03.12.2018 „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.

In der Zulassungsstudie POLO erhielten die Patienten im Interventionsarm Olaparib und im Vergleichsarm Placebo. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht einem Vergleich gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die direkt vergleichende randomisierte Placebo-kontrollierte Studie POLO (D081FC00001) herangezogen. Die POLO-Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Diese schloss erwachsene Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas mit einer in der Keimbahn vorliegenden pathogenen Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-Mutation (gBRCA) ein, die unter einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie über mindestens 16 Wochen nicht progredient waren. Dies entspricht der Zielpopulation. Insgesamt wurden 154 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert (92 Patienten in den Olaparib-Arm und 62 Patienten in den Placebo-Arm).

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte waren Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben 2 (PFS2), Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST), Zeit bis zum Therapieabbruch, patientenberichtete Endpunkte aus den Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 30-item Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30), EORTC Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module (QLQ-PAN26) und der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen (EQ-5D) Fragebogens sowie die Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse (UE)). Alle patientenrelevanten Endpunkte wurden zum Datenschnitt 15.01.2019 analysiert und sind im vorliegenden Dossier präsentiert. Die Beobachtungsdauer zu diesem Datenschnitt betrug im Olaparib-Arm 12,09 Monate und im Placebo-Arm 11,07 Monate.

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 44,6% der Patienten (41 von 92) im Olaparib-Arm im Vergleich zu 48,4% (30 von 62) im Placebo-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit lag im Olaparib-Arm bei 18,9 Monaten und im Placebo-Arm bei 18,1 Monaten, was einem numerischen Vorteil, aber nicht einem statistisch signifikanten Unterschied entsprach (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,91 [0,56; 1,46]; p=0,6833).

## **Morbidität**

### *Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)*

Es liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo mit einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod um 47% vor (HR [95%-KI]: 0,53 [0,35; 0,82]; p=0,0038). Für Patienten im Olaparib-Arm lag mit 7,4 Monaten eine Verdopplung des medianen PFS vor, welches für Patienten des Placebo-Arms nur 3,8 Monate betrug. Im Olaparib-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 65,2% der Patienten (60 von 92) ein PFS-Ereignis, im Placebo-Arm waren es 71,0% (44 von 62).

Die antitumorale Wirkung von Olaparib bestätigt sich im Ansprechen: Auf die Behandlung mit Olaparib sprachen 23,1% der Patienten (18 von 78) an, im Placebo-Arm waren es 11,5% der Patienten (6 von 52). Dabei zeigten im Olaparib-Arm 2,6% der Patienten (2 von 78) ein vollständiges Ansprechen (CR), d. h. eine vollständige Rückbildung der Tumormasse, und 20,5% der Patienten (16 von 78) ein partielles Ansprechen (PR), d. h. eine deutliche Reduktion der Tumormasse. Im Vergleich dazu wiesen die Patienten des Placebo-Arms maximal ein PR auf. Sofern Patienten auf Olaparib ansprachen, zeigte sich im Median eine deutlich längere Ansprechdauer als im Placebo-Arm (24,9 Monate vs. 3,7 Monate). Im Olaparib-Arm lag der Anteil der Patienten mit einer Krankheitskontrolle (DCR) bei 53,3% im Vergleich zu 37,1% im Placebo-Arm und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Olaparib (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 1,44 [1,003; 2,15]; p=0,0478).

Der bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil von Olaparib setzte sich beim PFS2 numerisch mit 13,2 Monaten gegenüber Placebo mit 9,2 Monaten fort. Es zeigte sich hier jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,76 [0,46; 1,23]; p=0,2597). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 44,6% der Patienten im Olaparib-Arm (41 von 92) und 48,4% der Patienten im Placebo-Arm (30 von 62) ein PFS2-Ereignis.

### *Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)*

Die mediane TFST betrug unter Olaparib 8,6 Monate im Vergleich zu 5,7 Monaten unter Placebo und bedeutet somit eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie um 2,9 Monate. Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt mit einer klinisch relevanten Risikoreduktion von 50% zugunsten der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo vor (HR [95%-KI]: 0,50 [0,32; 0,76]; p=0,0013). Für den Endpunkt TFST hatten im Olaparib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts 63% der Patienten (58 von 92) ein Ereignis, im Placebo-Arm waren es 74,2% (46 von 62). Die am häufigsten verordnete erste Folgetherapie war in beiden Armen 5-Fluorouracil+Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin (FOLFIRINOX) mit 22,8% (Olaparib) bzw. 25,8% (Placebo).

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der TFST setzte sich für TSST mit 13,2 Monaten unter Olaparib gegenüber 9,2 Monaten unter Placebo numerisch fort, jedoch zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,68 [0,44; 1,05]; p=0,0825). Für den Endpunkt TSST hatten im Olaparib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts 54,3% der Patienten (50 von 92) ein Ereignis, im Placebo-Arm waren es 62,9% (39 von 62).

### *Patientenberichtete Morbidität*

#### EORTC QLQ-C30

Für Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö sowie finanzielle Schwierigkeiten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Allein für das Symptom Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung zuungunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 2,60 [1,42; 4,77];  $p=0,0021$ ). Im Olaparib-Arm verschlechterte sich das Symptom Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte bei 39,3% der Patienten, im Placebo-Arm bei 13,8% der Patienten.

Jedoch zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung (um mind. 10 Punkte).

#### EORTC QLQ-PAN26

Für keine indikationsspezifischen Symptome (pankreatische Schmerzen, Verdauungseinschränkungen, veränderte Stuhlgewohnheiten, hepatische Symptome, Körperbild, Blähgefühl, Verdauungsstörung, Flatulenz, Gewichtsverlust, Muskelschwäche an Armen und Beinen, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Mundtrockenheit, veränderter Geschmackssinn, Zukunftssorgen und Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung oder Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung.

#### EQ-5D VAS

Der patientenindividuell wahrgenommene Gesundheitszustand zeigte weder in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung noch in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### EORTC QLQ-C30

Für die emotionale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 3,50 [1,50; 8,17];  $p=0,0037$ ) in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung. Im Olaparib-Arm verbesserte sich darüber hinaus mit 23,6% der Patienten gegenüber 3,4% im Placebo-Arm das emotionale Wohlbefinden für eine relevant größere Gruppe. In allen übrigen Skalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

#### EORTC QLQ-PAN26

Es zeigte sich in der Skala Sexualität ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung (HR [95%-KI]: 0,31 [0,15; 0,64];  $p=0,0015$ ). Im Olaparib-Arm verbesserte sich



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Sexualität bei 16,7% der Patienten im Gegensatz zu 35,7% im Placebo-Arm. In allen übrigen Skalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

### ***Sicherheit***

#### *Unerwünschte Ereignisse ungeachtet des Schweregrades*

Für die Gesamtrate der UE ungeachtet des Schweregrades zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,04 [0,75; 1,46]; p=0,7996). In beiden Behandlungsarmen erfuhr fast jeder Patient (95,6% im Olaparib- und 93,3% im Placebo-Arm) mindestens ein UE.

Übelkeit berichteten 45,1% der Patienten im Olaparib-Arm und 23,3% der Patienten im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 1,99 [1,16; 3,41]; p=0,0123). Für Olaparib waren diese Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Bei einem Patienten (1,7%) im Placebo-Arm trat Übelkeit mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3 auf. Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 4$  traten nicht auf. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Studienmedikation.

Bei 25,3% der Patienten im Olaparib-Arm und 6,7% der Patienten im Placebo-Arm trat Appetitverminderung auf (HR [95%-KI]: 2,93 [1,36; 6,32]; p=0,0061). Der Großteil dieser Ereignisse war auch hier von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Lediglich bei drei Patienten (3,3%) unter Olaparib war diese von CTCAE-Grad 3. Ein Patient (1,1%) im Olaparib-Arm und kein Patient im Placebo-Arm brach die Studienmedikation wegen verminderten Appetits ab.

UE der Systemorganklasse (SOC) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 64,8% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 46,7% der Patienten im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,55 [1,01; 2,37]; p=0,0435). Der Großteil dieser Ereignisse war von leichter bis mittelschwerer Ausprägung.

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Gesamtrate der schweren UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,38 [0,77; 2,48]; p=0,2803). Schwere UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurden bei 39,6% der mit Olaparib behandelten Patienten und bei 23,3% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen schweren UE (Häufigkeit  $\geq 5\%$  in mindestens einem der Behandlungsarme) zeigte sich bei keiner SOC und bei keinem bevorzugten Begriff (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,24

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[0,58; 2,65];  $p=0,5815$ ). Im Olaparib-Arm wurde bei 24,2% der Patienten ein SUE beobachtet, im Placebo-Arm waren es 15,0%.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen SUE (Häufigkeit  $\geq 5\%$  in mindestens einem der Behandlungsarme) zeigte sich bei keiner SOC und bei keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*

Für die Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 2,29 [0,41; 12,64];  $p=0,3418$ ). UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 5,5% der Patienten im Olaparib-Arm und 1,7% der Patienten im Placebo-Arm auf.

*Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse*

Als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) wurden im Vorfeld UE aus den folgenden drei Kategorien definiert: myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML), neue primäre Malignität sowie Pneumonitis. In dem Beobachtungszeitraum traten die UESI nur vereinzelt auf und werden somit nur deskriptiv dargestellt. Es wurden in beiden Behandlungsarmen keine MDS/AML Ereignisse beobachtet. Bei drei Patienten aus dem Olaparib-Arm und keinem Patienten aus dem Placebo-Arm wurden Ereignisse aus der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) beobachtet. Pneumonitis trat lediglich bei einem Patienten im Olaparib-Arm und keinem Patienten im Placebo-Arm auf.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen		

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

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
OS	41/92 (44,6)	18,9	30/62 (48,4)	18,1	HR: 0,91 [0,56; 1,46]; 0,6833	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>						

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>							
PFS	60/92 (65,2)	7,4	44/62 (71,0)	3,8	HR: <b>0,53 [0,35; 0,82]; 0,0038</b>	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen	
PFS2	41/92 (44,6)	13,2	30/62 (48,4)	9,2	HR: 0,76 [0,46; 1,23]; 0,2597	Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Zeit bis zur Folgetherapie</b>							
TFST	58/92 (63,0)	8,6	46/62 (74,2)	5,7	HR: <b>0,50 [0,32; 0,76]; 0,0013</b>	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen	
TSST	50/92 (54,3)	13,2	39/62 (62,9)	9,2	HR: 0,68 [0,44; 1,05]; 0,0825	Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Patientenberichtete Morbidität</b>							
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<i>Fatigue</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	37/89 (41,6)	12,0	17/58 (29,3)	NE	HR: 1,36 [0,79; 2,36]; 0,2669	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/89 (32,6)	NE	23/58 (39,7)	7,4	HR: 0,62 [0,35; 1,11]; 0,1101		
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	35/89 (39,3)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: <b>2,60 [1,42; 4,77]; 0,0021</b>		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	9/89 (10,1)	NE	9/58 (15,5)	NE	HR: 0,59 [0,23; 1,53]; 0,2789		
<i>Schmerzen</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	42/89 (47,2)	7,4	30/58 (51,7)	4,6	HR: 0,69 [0,42; 1,13]; 0,1444		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	16/89 (18,0)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: 1,17 [0,51; 2,69]; 0,7061		
<i>Dyspnoe</i>							

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	20/89 (22,5)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,54 [0,70; 3,39]; 0,1444	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	11/89 (12,4)	NE	5/58 (8,6)	NE	HR: 1,22 [0,44; 3,42]; 0,7010	
<i>Schlaflosigkeit</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	24/89 (27,0)	NE	16/58 (27,6)	12,1	HR: 0,73 [0,38; 1,42]; 0,3512	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/89 (32,6)	15,8	9/58 (15,5)	NE	HR: 1,77 [0,91; 3,45]; 0,0919	
<i>Appetitverlust</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	28/89 (31,5)	NE	9/58 (15,5)	NE	HR: 1,74 [0,89; 3,40]; 0,1031	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	12/89 (13,5)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: 0,89 [0,36; 2,20]; 0,7976	
<i>Verstopfung</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	25/89 (28,1)	NE	8/58 (13,8)	20,3	HR: 1,77 [0,87; 3,59]; 0,1124	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	18/89 (20,2)	NE	6/58 (10,3)	NE	HR: 0,59 [0,68; 3,68]; 0,2825	
<i>Diarrhö</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	14/89 (15,7)	30,4	6/57 (10,5)	NE	HR: 1,10 [0,42; 2,90]; 0,8396	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	22/89 (24,7)	NE	12/57 (21,1)	NE	HR: 1,03 [0,51; 2,08]; 0,9353	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	12/89 (13,5)	37,1	6/58 (10,3)	NE	HR: 1,02 [0,37; 2,80]; 0,9710	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	16/89 (18,0)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 0,85 [0,38; 1,92]; 0,6991		
<b><i>EORTC QLQ-PAN26</i></b>							
<i>Pankreatische Schmerzen</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	33/88 (37,5)	13,0	23/58 (10,3)	6,0	HR: 0,70 [0,40; 1,23]; 0,2142		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	9/88 (10,2)	NE	4/58 (6,9)	NE	HR: 1,28 [0,41; 3,98]; 0,6688		
<i>Verdauungseinschränkungen</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	27/88 (30,7)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 1,32 [0,68; 2,58]; 0,4125		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	22/88 (25,0)	NE	15/58 (25,9)	NE	HR: 0,87 [0,45; 1,70]; 0,6868		
<i>Veränderte Stuhlgewohnheiten</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	18/88 (20,5)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,43 [0,63; 3,26]; 0,3912		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/88 (33,0)	NE	19/58 (32,8)	NE	HR: 0,85 [0,47; 1,53]; 0,5847		
<i>Hepatische Symptome</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	19/88 (21,6)	22,1	10/58 (17,2)	NE	HR: 0,82 [0,37; 1,84]; 0,6276		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	13/88 (14,8)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,11 [0,45; 2,75]; 0,8207	Zusatznutzen nicht belegt	
<i>Körperbild</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	19/88 (21,6)	NE	9/57 (15,8)	NE	HR: 1,17 [0,54; 2,55]; 0,6866		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/88 (33,0)	NE	18/57 (31,6)	NE	HR: 0,89 [0,49; 1,63]; 0,7122		
<i>Blähgefühl</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	29/88 (33,0)	15,7	18/58 (31,0)	12,1	HR: 0,91 [0,50; 1,66]; 0,7603		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	11/88 (12,5)	NE	5/58 (8,6)	NE	HR: 1,35 [0,49; 3,69]; 0,5646		
<i>Verdauungsstörung</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	19/88 (21,6)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,03 [0,48; 2,21]; 0,9457		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	19/88 (21,6)	NE	13/58 (22,4)	NE	HR: 0,84 [0,41; 1,72]; 0,6315		
<i>Flatulenz</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	22/88 (25,0)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,29 [0,63; 2,66]; 0,4826		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	27/88 (30,7)	NE	13/58 (22,4)	NE	HR: 1,17 [0,61; 2,24]; 0,6341		
<i>Gewichtsverlust</i>							

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	14/88 (15,9)	NE	3/58 (5,2)	NE	HR: 2,11 [0,76; 5,85]; 0,1525	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	24/88 (27,3)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 1,29 [0,65; 2,58]; 0,4633	
<i>Muskelschwäche an Armen und Beinen</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	20/88 (22,7)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,59 [0,73; 3,50]; 0,2452	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	26/88 (29,5)	NE	14/58 (24,1)	NE	HR: 0,97 [0,50; 1,88]; 0,9351	
<i>Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	20/87 (23,0)	NE	8/57 (14,0)	NE	HR: 1,47 [0,68; 3,17]; 0,3254	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	28/87 (32,2)	NE	18/57 (31,6)	NE	HR: 0,84 [0,46; 1,54]; 0,5714	
<i>Mundtrockenheit</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	13/88 (14,8)	NE	12/58 (20,7)	NE	HR: 0,55 [0,24; 1,25]; 0,1541	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	24/88 (27,3)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,47 [0,73; 2,94]; 0,2767	
<i>Veränderter Geschmackssinn</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	8/87 (9,2)	NE	13/58 (5,2)	NE	HR: 1,37 [0,39; 4,82]; 0,6237	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/87 (33,3)	NE	21/58 (36,2)	NE	HR: 0,79 [0,45; 1,41]; 0,4271	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
<i>Zukunftssorgen</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	13/87 (14,9)	NE	5/57 (8,8)	NE	HR: 1,42 [0,54; 3,76]; 0,4772	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	33/87 (37,9)	12,8	15/57 (26,3)	16,5	HR: 1,18 [0,65; 2,16]; 0,5831		
<i>Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	22/88 (25,0)	26,9	6/56 (10,7)	NE	HR: 1,78 [0,81; 3,93]; 0,1529		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	25/88 (28,4)	NE	16/56 (28,6)	NE	HR: 0,88 [0,46; 1,66]; 0,6904		
<i>EQ-5D VAS</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID=10)	29/89 (32,6)	31,3	18/58 (31,0)	12,2	HR: 0,92 [0,51; 1,68]; 0,7864		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung (MID=10)	20/89 (22,5)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: 1,36 [0,62; 2,97]; 0,4418		
<b>Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<i>EORTC QLQ-C30</i>							
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	25/89 (28,1)	34,3	19/58 (32,8)	NE	HR: 0,66 [0,35; 1,24]; 0,1985	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	24/89 (27,0)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 1,13 [0,56; 2,30]; 0,7350		
<i>Physische Funktion</i>							

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	22/89 (24,7)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,36 [0,66; 2,77]; 0,4028	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	17/89 (19,1)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 0,82 [0,37; 1,79]; 0,6115	
<i>Rollenfunktion</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	32/89 (36,0)	19,4	16/58 (27,6)	NE	HR: 1,16 [0,64; 2,09]; 0,6314	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	23/89 (25,8)	NE	15/58 (25,9)	NE	HR: 0,90 [0,46; 1,73]; 0,7445	
<i>Kognitive Funktion</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	23/89 (25,8)	NE	14/58 (24,1)	NE	HR: 0,97 [0,49; 1,89]; 0,9209	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	20/89 (22,5)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,69 [0,77; 3,67]; 0,1880	
<i>Emotionale Funktion</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	24/89 (27,0)	16,6	18/58 (31,0)	8,3	HR: 0,66 [0,35; 1,26]; 0,2044	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	21/89 (23,6)	NE	2/58 (3,4)	NE	HR: <b>3,50 [1,50; 8,17];</b> <b>0,0037</b>	
<i>Soziale Funktion</i>						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	26/89 (29,2)	26,9	9/58 (15,5)	NE	HR: 1,52 [0,75; 3,06]; 0,2408	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	25/89 (28,1)	NE	20/58 (34,5)	NE	HR: 0,67 [0,36; 1,24]; 0,1988	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
<b>EORTC QLQ-PAN26</b>							
<i>Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	26/88 (29,5)	NE	10/57 (17,5)	NE	HR: 1,43 [0,72; 2,84]; 0,3034	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	20/88 (22,7)	NE	12/57 (21,1)	NE	HR: 0,92 [0,45; 1,90]; 0,8233		
<i>Sexualität</i>							
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	17/84 (20,2)	NE	8/56 (14,3)	NE	HR: 1,21 [0,53; 2,73]; 0,6536		
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	14/84 (16,7)	NE	20/56 (35,7)	NE	HR: <b>0,31 [0,15; 0,64]; 0,0015</b>		
<b>Sicherheit</b>							
UE	87/91 (95,6)	0,2	56/60 (93,3)	0,3	HR: 1,04 [0,75; 1,46]; 0,7996	Zusatznutzen nicht belegt	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	36/91 (39,6)	11,9	14/60 (23,3)	19,4	HR: 1,38 [0,77; 2,48]; 0,2803		
SUE	22/91 (24,2)	38,7	9/60 (15,0)	NE	HR: 1,24 [0,58; 2,65]; 0,5815		
UE, die zum Therapieabbruch führten	5/91 (5,5)	NE	1/60 (1,7)	NE	HR: 2,29 [0,41; 12,64]; 0,3418		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Datenstand: 15.01.2019.						
Analysepopulation: FAS (ITT) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; Safety-Analysis-Set für Sicherheit.						
Verschlechterung bzw. Verbesserung: Abnahme bzw. Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26, EQ-5D VAS) bzw. mindestens 7 Punkte (EQ-5D VAS).						
<u>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte:</u>						
Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur.						
<u>Analyse der Sicherheit:</u>						
Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur.						
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus						

**Mortalität**

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnittes ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Somit ist der **Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT **nicht belegt**.

**Morbidität**

Das Ziel einer Erhaltungstherapie in der palliativen Situation beim metastasierten Adenokarzinom des Pankreas ist die möglichst lange Krankheitskontrolle unter Erhalt einer guten Lebensqualität des Patienten. Zum einen bietet sie dem Patienten die Gelegenheit, sich von der vorherigen Chemotherapie zu erholen, zum anderen ermöglicht sie eine weitere Verlangsamung des Tumorwachstums und zögert somit die damit assoziierten patientenrelevanten Folgen wie z. B. das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen weiter hinaus. Für das PFS lag in der POLO-Studie ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Olaparib vor, der zudem auch klinisch relevant ist, da das mediane PFS nahezu verdoppelt wurde. Dieses Ergebnis wird gestützt durch die erhöhte ORR und die deutlich verlängerte Dauer des Ansprechens, wodurch sich in der Gesamtschau eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung ergibt. Für den Endpunkt PFS ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**, der sich durch die Verzögerung der Krankheitsprogression und der damit im weiteren Krankheitsverlauf auftretenden Symptome begründen lässt.

Zusätzlich zum PFS wurde in der POLO-Studie das PFS2 untersucht. Der bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil setzte sich beim PFS2 numerisch fort, jedoch zeigt sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit ist für den Endpunkt PFS2 ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), die zumeist eine Chemotherapie ist, lag in der POLO-Studie ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib vor. Die Erhaltungstherapie ermöglicht den Patienten ein längeres chemotherapiefreies Intervall und dadurch auch eine längere Phase der Erholung von den Nebenwirkungen der Erstlinien-Chemotherapie. Patienten, die unter einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient waren, profitieren von einer längeren TFST durch die gut verträgliche und dadurch auch wenig belastende Olaparib-Erhaltungstherapie. Dies wirkt sich sowohl physisch als auch psychisch positiv auf den Patienten aus und kann dazu beitragen, die Lebensqualität des Patienten in vielen Aspekten des alltäglichen Lebens über einen deutlich längeren Zeitraum zu erhalten, als es unter beobachtendem Abwarten der Fall wäre. Für den Endpunkt TFST lässt sich also ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Dieser beobachtete Vorteil setzte sich für die TSST numerisch fort, jedoch zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt TSST ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Bei der patientenberichteten Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26 und EQ-5D VAS) ergibt sich ein über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg gleichbleibender und zwischen den Therapieoptionen vergleichbarer Gesundheitszustand. Unter Olaparib ist zudem wegen der längeren Behandlung dieser Zeitraum deutlich ausgedehnt, was indirekt einen Zugewinn für die Patienten bedeutet. Nach Krankheitsstabilisierung durch die vorangegangene Platin-haltige Chemotherapie profitieren sie noch einmal deutlich länger von einer stabilen Symptomatik und können ihren Alltag entsprechend länger bewältigen. Dies stellt in der Erhaltungstherapie ein elementares Ziel dar. Nach Einordnung und Abwägung der Ergebnisse der patientenberichteten Morbidität ist für Olaparib in der Gesamtbetrachtung aller Symptome ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas befinden sich im Stadium einer äußerst aggressiven Krebserkrankung, die die Patienten physisch und psychisch stark belastet. Wichtig ist es, dass eine aktive Substanz mit gegebenen Nebenwirkungen die bestehende Lebensqualität im besten Falle länger aufrechterhält. Ein negativer Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität sollte ausgeschlossen sein. Dies ist unter einer Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Placebo bestätigt worden, was sich auch bei der Betrachtung der mittleren Messwerte sämtlicher Skalen erkennen lässt. Patienten im Olaparib- wie auch im Placebo-Arm weisen eine vergleichbar gute und vor allem gleichbleibende gesundheitsbezogene Lebensqualität über den jeweiligen gesamten Behandlungszeitraum in der Mehrheit der Skalen auf. Der Behandlungszeitraum unter Olaparib ist zudem deutlich verlängert, wodurch Patienten erheblich länger eine stabile Lebensqualität erleben können, als

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

dies bei beobachtendem Abwarten der Fall ist. Dieses Ergebnis im Vergleich mit einem Placebo spiegelt somit den bedeutsamen patientenrelevanten Nutzen wider.

Darüber hinaus spiegelt die emotionale Funktion einen breiten Bereich der alltäglichen Lebensqualität (über z. B. depressive Verstimmung, allgemeine Sorgen und Gereiztheit) der Patienten wider. Die in der POLO-Studie festgestellte Verbesserung dieser Funktion unter Olaparib ist somit von großer Relevanz. Der Nachteil bei der Zeit bis zur Verbesserung der Sexualität wiegt diesen Effekt nicht vollständig auf. Es ergibt sich insgesamt zur Lebensqualität ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Olaparib.

***Sicherheit***

Im Rahmen der Sicherheitsanalyse zeigten sich nahezu keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Olaparib-Arm und dem Placebo-Arm. Lediglich beim PT Übelkeit und beim PT Appetitverminderung, sowie bei der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lagen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib vor. Bei letzterer wurde allerdings lediglich ein geringfügiger Unterschied festgestellt. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil in der POLO-Studie dem bereits beschriebenen bzw. bekannten Sicherheitsprofil von Olaparib. Es wurden keine neuen UE identifiziert.

Abschließend lässt sich somit festhalten, dass in Abwesenheit weiterer signifikanter Unterschiede bezüglich der Sicherheit die Behandlung mit Olaparib als gut verträglich für den Patienten eingestuft werden kann und eventuell auftretende Nebenwirkungen gut behandelt werden können. Dies ist beim Vergleich eines aktiv wirkenden Arzneimittels mit einem Placebo bemerkenswert, da es den Patienten ermöglicht, auch während der Behandlung ein verhältnismäßig uneingeschränktes Leben zu führen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und verdeutlichen somit den großen Nutzen von Olaparib in der Erhaltungstherapie beim metastasierten gBRCA-positiven Pankreaskarzinom. Olaparib führt demnach zu keiner nennenswerten Beeinträchtigung der Patienten, während es nach erfolgreicher Erstlinien-Chemotherapie das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur nächsten Folgetherapie deutlich verlängert.

In der Gesamtschau ist in der Kategorie Sicherheit für Olaparib **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

***Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens***

Die Behandlung mit Olaparib erfüllt die wesentlichen Ziele der Erhaltungstherapie bei Patienten der Zielpopulation. Nachdem es in den letzten Jahren in der Behandlung des Pankreaskarzinoms kaum relevante Therapiefortschritte gab, steht mit Olaparib nun erstmalig im Anwendungsgebiet eine **wirksame und verträgliche sowie zielgerichtete Therapieoption** zur Krankheitskontrolle zur Verfügung, die es Patienten nach einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie mit erreichter Krankheitskontrolle ermöglicht, die Progression der Tumorerkrankung weiter zu verzögern.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Vorteile der Olaparib-Behandlung zeigten sich vor allem in der Endpunktkategorie Morbidität. Dies ist für die Patienten von großer Bedeutung, da das Adenokarzinom des Pankreas im metastasiertem Stadium eine äußerst aggressive Erkrankung ist, die in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität von den Patienten als sehr belastend empfunden wird. Olaparib erzielte im Vergleich zu Placebo eine **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung** des PFS und der TFST und trägt somit zu einer verbesserten Krankheitskontrolle bei. Weiterhin führte die Olaparib-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung zu einer gleichbleibend guten patientenberichteten Morbidität und einer geringen Verbesserung der Lebensqualität in Form der emotionalen Funktion, was in Anbetracht des Vergleichs von einem aktiven Wirkstoff mit einem Placebo bemerkenswert ist. Hinsichtlich der Sicherheit konnten keine neuen UE über das bereits bekannte Sicherheitsprofil von Olaparib hinaus identifiziert werden. Häufige unerwünschte Ereignisse, wie z. B. Übelkeit oder Appetitverminderung, waren in den meisten Fällen von nicht-schwerer Ausprägung und somit **gut tolerabel**. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren nennenswerten Unterschiede zwischen der Olaparib- und Placebo-Behandlung in Bezug auf das Sicherheitsprofil. Insgesamt war die Therapie mit Olaparib für die Patienten daher **gut verträglich**.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo.

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

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

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

Die Prognose ist für Patienten äußerst ungünstig, da die Erkrankung für 95% der Patienten bei Diagnosestellung nicht mehr heilbar ist. Die Behandlung erfolgt dann mit einer palliativen Intention, kurative Therapieansätze sind ausgeschlossen. Bis zu 10% aller Pankreaskarzinome sind auf das Vorliegen verschiedener Mutationen in der Keimbahn zurückzuführen. Es wurde gezeigt, dass gBRCA1/2-Mutationen mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.

Die Zielpopulation für Olaparib umfasst erwachsene Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

Die Zielpopulation stellt einen äußerst kleinen Anteil der Patienten mit einem Pankreaskarzinom dar (0,105-0,131% aller Patienten mit Pankreaskarzinom im Jahr 2021; siehe Abschnitt 3.2.3 in Modul 3 A des vorliegenden Dossiers).

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

Beim Pankreaskarzinom handelt es sich um eine der aggressivsten Krebserkrankungen mit nur wenigen effektiven Therapieoptionen. Die Prognose dieser Patienten hat sich während der letzten Jahrzehnte kaum gebessert.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es bestehen für Patienten im Anwendungsgebiet derzeit noch keine zielgerichteten Therapiemöglichkeiten, die explizit für Patienten mit gBRCA-Mutationen zugelassen sind. Patienten mit einem metastasierenden Tumor können nur palliativ mittels Chemotherapie oder supportiv zur Linderung von Symptomen und dem Erhalt der Lebensqualität behandelt werden.

Selbst mit der aktivsten Therapieoption (m)FOLFIRINOX wird nur eine mediane Überlebenszeit von etwa 10-11 Monaten in der Erstlinienbehandlung erreicht, was die hohe Therapieresistenz des Pankreaskarzinoms widerspiegelt. Es besteht ein hoher Bedarf an neuen, effektiven, aber auch verträglicheren Behandlungsmöglichkeiten, die zu einer deutlich verlängerten Krankheitskontrolle führen. Dazu zählen auch neue Therapieansätze wie Erhaltungstherapien deren Ziel sein sollte, die Notwendigkeit nachfolgender zytotoxischer Chemotherapien hinauszuzögern. Die Vermeidung belastender Nebenwirkungen einer Chemotherapie ist auch für den Erhalt der Lebensqualität der Patienten von besonderer Bedeutung. Mit Olaparib steht seit der Zulassung eine wirksame und gut verträgliche Erhaltungstherapie zur Verfügung, die bei Patienten mit einer nachgewiesenen gBRCA-Mutation eine Verlängerung der Krankheitskontrolle nach Platin-haltiger Erstlinien-Chemotherapie ermöglicht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	19-24
<small>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</small>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	Erwachsene Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	19-24
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platinhaltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	67.335,29 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	Nicht bezifferbar
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

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

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

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

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

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

Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen. Weitere Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zum Umgang mit hämatologischer Toxizität sind Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen.

Wenn MDS und/oder AML während der Therapie mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und den Patienten entsprechend zu behandeln.

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden.

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