

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Erhaltungstherapie von Patienten mit gBRCA1/2-
Mutationen und metastasiertem Adenokarzinom des
Pankreas nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-
haltigen Erstlinien-Chemotherapie*

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	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	39
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	42
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	44
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	46
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	47
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	48
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	48
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	61
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	61
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	65
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	66
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation	24
Tabelle 3-2: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation	26
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	28
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	41
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	42
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	43
Tabelle 3-13: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	57
Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung	62
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Beobachtete Überlebensrate von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom.	11
Abbildung 2: Entstehung und Progression eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas über präneoplastische PanIN-Läsionen.	12
Abbildung 3: Veränderung der Prognose (Gesamtüberleben) von Patienten mit einem Pankreaskarzinom innerhalb der letzten 40 Jahre, im Vergleich zu anderen soliden Tumorentitäten.	17
Abbildung 4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AML	Akute myeloische Leukämie
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP1A2, CYP3A
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Leistungs- und Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FOLFIRINOX/ FOLFOXIRI	5-FU+Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin (Unterschiedliche Dosierung der Einzelkomponenten)
FOLFOX/ OFF	5-FU+Folinsäure+Oxaliplatin (Unterschiedliche Dosierung der Einzelkomponenten)
FPC	Familiäres Pankreaskarzinom (Familiar Pancreatic Carcinoma)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation (germline BRCA)
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
MATE1	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 1-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion 1)

Abkürzung	Bedeutung
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)
MwSt.	Mehrwertsteuer
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3 (Organic Anion Transporter 3)
OATP1B1	Organo-Anion-Transporter Polypeptid B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide B1)
OCT1/OCT2	Organo-Kation-Transporter 1 und 2 (Organic Cation Transporters 1 and 2)
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
P-gp	P-Glykoprotein
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
Tabl.	Tabletten
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumour-Node-Metastasis)
TPK	Tumor Registry Pancreatic Cancer
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Am 03.07.2020 erfolgte die Zulassungserweiterung für Olaparib im folgenden Anwendungsgebiet: „Lynparza® 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“ [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib in diesem Anwendungsgebiet ergab sich aus dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA): „beobachtendes Abwarten“.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-209) mit dem G-BA fand am 03.12.2018 statt. Im Rahmen dieser Beratung wurde „beobachtendes Abwarten“ als zVT für Olaparib im Anwendungsgebiet „Erhaltungstherapie von Patienten mit metastasiertem duktalem Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung auf einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist“ bestimmt [2].

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer Änderung des ursprünglich kommunizierten Anwendungsgebietes zu „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“. Die Einschränkung auf Patienten mit einer in der Keimbahn vorliegenden pathogenen Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-Mutation (gBRCA) sowie die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf alle Adenokarzinome des Pankreas wirken sich nach Auffassung von AstraZeneca nicht auf die vom G-BA benannte zVT aus, da bisher noch keine zielgerichteten Therapieoptionen im Anwendungsgebiet vorliegen, die explizit für Patienten mit gBRCA-Mutationen zugelassen sind.

In der verblindeten 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 vom G-BA festgelegten zVT beobachtenden Abwarten.

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

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

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.

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurden die Fachinformation von Lynparza® [1] und das Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA herangezogen [2].

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 (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-209, Olaparib zur Behandlung des Adenokarzinoms des Pankreas. 2019.

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.

Übersicht des Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom (Bauchspeicheldrüsenkrebs) ist mit etwa 18.370 Neuerkrankungen im Jahr 2016 eine relativ seltene, jedoch besonders aggressive Erkrankung, von der Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind [1-3]. In der Statistik der häufigsten Krebsneuerkrankungen des Robert Koch-Instituts (RKI) stand das Pankreaskarzinom bei Männern an 10. und bei Frauen an 6. Stelle [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 (Männer) bzw. 76 (Frauen) Jahren [2]. Das Pankreaskarzinom war ursächlich für 7,2% aller Krebstodesfälle bei Männern und für 8,6% der Krebstodesfälle bei Frauen und ist insgesamt die vierthäufigste Todesursache unter allen krebsspezifischen Sterbefällen [2].

Der extrem aggressive und therapieresistente Verlauf der Erkrankung spiegelt sich in der beobachteten 5-Jahres-Überlebensrate wider. Diese liegt unabhängig vom Erkrankungsstadium insgesamt bei 8% für beide Geschlechter [2]. Beim metastasierten Pankreaskarzinom liegt die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate lediglich bei 3,3% (siehe Abbildung 1) [4]. Somit hat das Pankreaskarzinom die schlechteste Prognose aller soliden Tumoren.

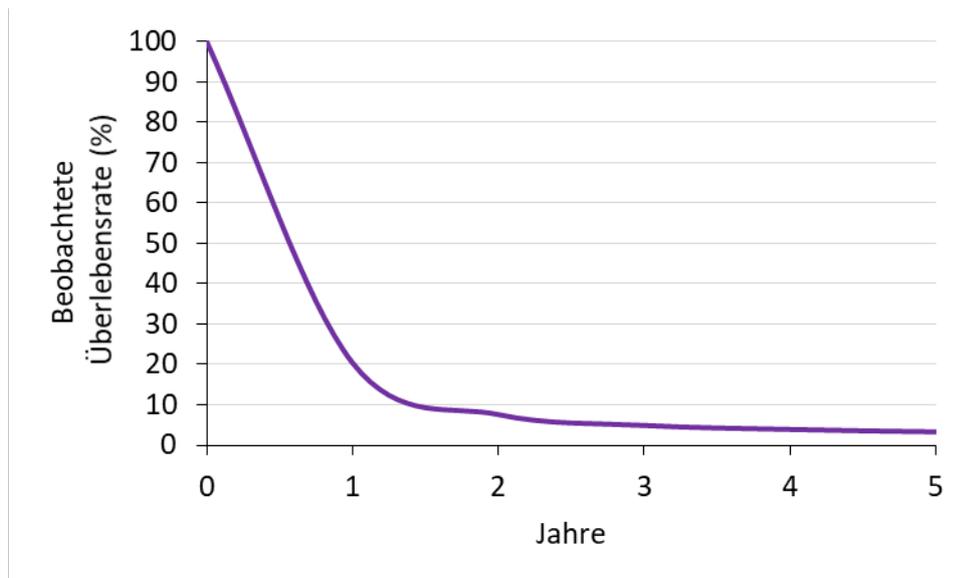


Abbildung 1: Beobachtete Überlebensrate von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom.

Die Angaben umfassen den Krankheitsverlauf von 4.111 Patienten aus den Diagnosejahren 1988-2017, für die eine gesicherte M1-Diagnose nach TNM-Klassifikation vorlag.

Quelle: Modifiziert nach [4].

TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen

Im Gegensatz zu anderen Krebserkrankungen steigen beim Pankreaskarzinom sowohl die Erkrankungs- als auch die Sterberate (pro 100.000 Einwohner in der Gesamtbevölkerung) weiterhin an. Dies gilt für beide Geschlechter und insbesondere für die höheren Altersgruppen [1, 2]. Alleine aufgrund der demografischen Entwicklung wird mit einem weiteren Anwachsen der Fallzahlen gerechnet [1]. So prognostizieren Quante et al. (2016), dass bis zum Jahr 2030 jeder zweite krebsbedingte Todesfall in Deutschland auf das Pankreaskarzinom zurückzuführen sein wird. Damit werden die Todesfälle durch das Pankreaskarzinom jene des Kolorektalkarzinoms und des Mammakarzinoms übersteigen [5]. Diese Erwartungen spiegeln den ausgesprochen hohen und bisher nicht erfüllten klinischen Bedarf an effektiven Therapieoptionen wider.

Pathogenese und Risikofaktoren

Pankreaskarzinome werden gemäß ihres Ursprungs in exokrine und endokrine Karzinome unterteilt [6].

Ca. 94% der Pankreaskarzinome in Deutschland sind exokrine Pankreastumoren [7]. Adenokarzinome sind hierbei die häufigste Form. Sie entstehen durch maligne Transformation von Epithelzellen im Pankreasgang (duktales Adenokarzinom) [6, 7]. Andere, seltene Tumore, die im exokrinen Teil des Pankreas auftreten, sind zystische Tumoren, die ebenfalls aus den Gangzellen hervorgehen, oder azinäre Tumoren, die von den sekretproduzierenden Parenchymzellen des Pankreas ausgehen [6].

Seltener sind endokrine Tumoren, die sich von den endokrinen Zellen der Langerhans-Inseln ableiten, und die in Deutschland nur ca. 6% aller malignen Neubildungen des Pankreas

bilden [1, 6, 7]. Ungefähr 60-70% aller Pankreaskarzinome entstehen im Pankreaskopf; 20-25% entstehen im Pankreaskörper bzw. -schwanz, 10-20% können nicht eindeutig einem Abschnitt zugeordnet werden [8].

Die Entstehung des Adenokarzinoms des Pankreas beruht auf einem Progressionsmodell, welches durch die sequenzielle Anhäufung von Mutationen und anderen genetischen Aberrationen gekennzeichnet ist (siehe Abbildung 2) [1].

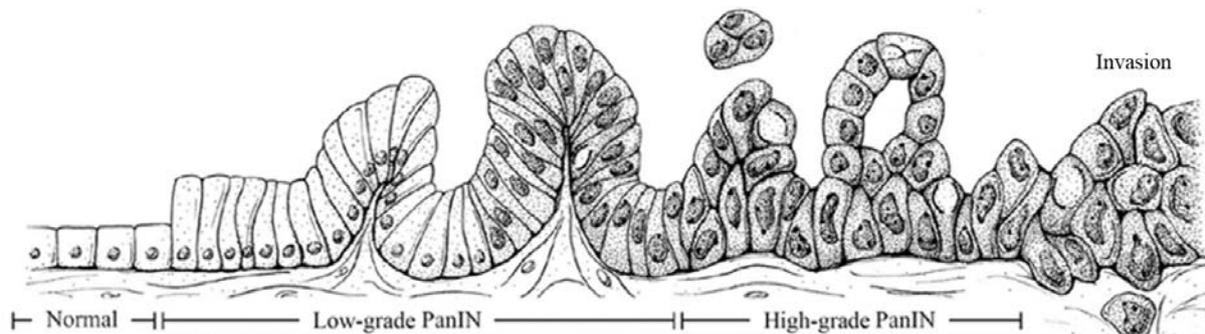


Abbildung 2: Entstehung und Progression eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas über präneoplastische PanIN-Läsionen.

Quelle: Modifiziert nach [9].

PanIN: Pankreatische intraepitheliale Neoplasie

Zunächst führt die Ansammlung verschiedener genetischer Veränderungen zur Entstehung präkanzeröser Vorstufen wie der pankreatischen intraepithelialen Neoplasie (PanIN), der intraduktalen papillären muzinösen Neoplasie (IPMN) oder der muzinös-zystischen Neoplasie (MCN), die sich zu einem invasiven Karzinom entwickeln können. Häufig betroffene Gene sind das KRAS-Onkogen bei mehr als 90% aller Patienten sowie verschiedene Tumorsuppressorgene wie z. B. TP53, SMAD4 und CDKN2A [1, 6, 8].

Als gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms gelten Rauchen, starkes Übergewicht (Adipositas), Diabetes, sehr hoher Alkoholkonsum und chronische Pankreatitis [1, 2, 6]. Möglicherweise spielen auch Ernährungsfaktoren und berufsbedingte Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien (z. B. Pestizide, Chromverbindungen) eine Rolle [2, 6]. Auch eine genetische Prädisposition kann das Risiko für eine Erkrankung erhöhen. So sind bis zu 10% aller Pankreaskarzinome auf das Vorliegen verschiedener Mutationen in der Keimbahn zurückzuführen [8, 10]. Es wurde gezeigt, dass gBRCA1/2-Mutationen mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [11-14]. Untersuchungen weisen darauf hin, dass bei Personen mit einer gBRCA1-Mutation von einem 2,3-fach erhöhten Risiko auszugehen ist [15], während bei Vorliegen einer gBRCA2-Mutation mit einer 3,2- bis 10-fachen Erhöhung des Risikos gerechnet werden kann [11, 16].

Ca. 5-10% aller Erkrankungsfälle werden zudem als familiäre Pankreaskarzinome (FPC) bezeichnet [8]. Ein FPC liegt vor, wenn mindestens zwei Verwandte ersten Grades an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind. Das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, ist bei zwei Erkrankten in der Familie 18-fach erhöht und kann auf das 57-fache ansteigen, wenn drei

oder mehr Familienmitglieder an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind [6]. Mutationen im BRCA2-Gen sind die häufigsten Keimbahnmutationen bei FPC-Patienten [8, 10, 17]. Weitere Faktoren, die das Risiko einer Erkrankung erhöhen, sind verschiedene genetische Krankheitsbilder oder Tumorprädispositionssyndrome, wie z. B. das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom mit Keimbahnmutationen im BRCA1-, BRCA2- oder PALB2-Gen [1, 8].

Symptomatik und Diagnose

Im Frühstadium (Stadium IA und IB) verursachen Pankreaskarzinome meist keine Symptome. Die Erkrankung wird daher in 94,5% der Fällen erst erkannt, wenn sie sich bereits in das umliegende Gewebe oder auf andere Organe ausgebreitet hat [2]. Typische lokale Symptome sind Schmerzen im Oberbauch, z. T. mit Ausstrahlung in den Rücken, Diarrhoe, Steatorrhoe (sog. Pankreasstuhl, gekennzeichnet durch einen erhöhten Fettgehalt), Verschlussikterus mit dunkelgelbem bis braunem Urin, Gelbfärbung von Haut und Skleren, tastbar vergrößerte Gallenblase (Courvoisier-Zeichen) und Juckreiz (Pruritus) [1]. Dazu kommen unspezifische Symptome wie abdominelle Beschwerden (Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Meteorismus), Gewichtsverlust oder ein Neuauftreten bzw. eine Verschlechterung eines Diabetes mellitus. Weitere Allgemeinsymptome können eine ungewollte Gewichtsabnahme, eine Glukoseintoleranz sowie paraneoplastische Symptome (z. B. Thrombophilie) sein [1]. Metastasen in Leber, Lunge, Peritoneum, Knochen und zentralem Nervensystem verursachen weitere Symptome wie Ikterus, Leberinsuffizienz, Husten, Dyspnoe, Aszites, Knochenschmerzen oder neurologische Symptome [1].

Bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen, neu aufgetretenem Ikterus sowie in bestimmten Fällen bei Vorliegen einer akuten Pankreatitis unklarer Ätiologie sollten demnach diagnostische Untersuchungen zum Ausschluss eines Pankreaskarzinoms durchgeführt werden [6]. Diese umfassen eine (Endo-)Sonografie des Abdomens sowie ggf. ergänzend eine Computertomografie oder Magnetresonanztomografie und eine Bestimmung der Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) und Carcinoembryonales Antigen (CEA) im peripheren Blut [1]. Eine Biopsie mit histologischer oder zytologischer Untersuchung sollte vor Resektion nur bei unklarem bildgebendem Befund oder Metastasenverdacht durchgeführt werden, ist jedoch vor Einleitung einer palliativen Therapie obligat [1, 6].

Stadien und Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis der TNM-Kriterien, die Stadieneinteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) [1]. Für das metastasierte Pankreaskarzinom liegt eine Einteilung in Stadium IV vor, welches neben dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M1) in anderen Organen gleichzeitig mit jeglicher Klassifikation des Primärtumors (T) und des regionären Lymphknotenstatus (N) einhergeht.

Die differenzierte TNM-Klassifikation ist allerdings für die Therapie des Pankreaskarzinoms wenig prädiktiv [1]. Deswegen wird hier auf eine weitere Darstellung der Klassifikation verzichtet.

Prognose

Die Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom ist insgesamt äußerst ungünstig, da die meisten Fälle erst in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium diagnostiziert werden, in dem keine kurative Behandlung des Tumors mehr möglich ist [1, 2, 6]. So ist das Pankreaskarzinom bei etwa 95% der Patienten bei Diagnosestellung nicht mehr heilbar [18, 19].

Wird die Diagnose in einem frühen Stadium gestellt (Stadium IA oder IB; 5,5% der Patienten), besteht zwar die Möglichkeit einer Resektion mit kurativer Intention, allerdings liegt auch in diesen Fällen die mediane Überlebenszeit nur bei 17-28 Monaten [1, 2, 6, 18]. Grund dafür ist, dass nach einer Resektion mit histologisch tumorzellfreien Schnitträndern (R0) keine Sicherheit für eine komplette radikale Karzinomentfernung besteht. Denn bei 15-45% dieser Fälle bleiben mikroskopische Tumorzellresiduen bestehen [18, 20]. Etwa 50% der Patienten zeigen extrapankreatische Nerven- und Plexusinfiltrationen. Die Folge ist ein Rückfall der Erkrankung (Rezidiv), entweder als Lokalrezidiv oder in Form von Metastasen in Leber, Lunge, Knochenmark oder Peritoneum als häufigste Manifestationen [1, 18]. Langzeitbeobachtungen radikaloperierter Patienten zeigen nach R0-Resektion eine Heilung bei weniger als 2% dieser Patienten [18-20]. 43,5% der Patienten befinden sich bei Diagnose in einem lokal fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIA, IIB oder III) [2], in dem eine Resektion nur noch in Einzelfällen möglich ist [1, 6]. Bei 51% der Patienten liegt bei Diagnose eine metastasierte Erkrankung vor (Stadium IV) [2]. Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom können nur noch palliativ behandelt werden und haben daher, unabhängig von der Histologie und möglichem Mutationsstatus, eine ungünstigste Prognose mit weniger als einem Jahr medianer Überlebenszeit [21-23]. Diese Daten verdeutlichen die hohe Aggressivität dieser Erkrankung.

Bisher existieren neben morphologischen Kriterien wie dem Differenzierungsgrad, der Lymphknotenbeteiligung und dem Resektionsstatus (R0/1 vs. R2) keine etablierten molekularen Marker, die Subgruppen mit besserer oder schlechterer Prognose kategorisieren. Zwar wurden in den letzten Jahren molekulare Subgruppen mit unterschiedlicher prognostischer Relevanz beschrieben [24], aber sowohl diese Einteilung als auch sonstige Marker haben aber bisher keinen Eingang in klinische Entscheidungsprozesse oder differenzierte Behandlungspfade gefunden.

Auch für Patienten mit einem gBRCA-mutierten Pankreaskarzinom ist die Prognose derzeit unklar. Angaben aus Patientenakten der Jahre 1994-2012 zeigten ein längeres Gesamtüberleben beim Vorliegen einer gBRCA-Mutation [25], wohingegen im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Studie für die Behandlungsjahre 2000-2015 das Gesamtüberleben von gBRCA-mutierten Patienten im Vergleich zu nicht-mutierten Patienten verkürzt war [26]. Das Gesamtüberleben von Patienten mit einer gBRCA-Mutation ließ sich unter einer Platin-haltigen Chemotherapie im Vergleich zu Patienten ohne besagter Mutation verbessern [25, 27].

Die momentane Datenlage ermöglicht keine abschließende Bewertung der Prognose von Patienten mit positiven gBRCA-Mutationsstatus.

Zielpopulation

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 [28].

Die Patienten befinden sich in Stadium IV der Erkrankung gemäß TNM-Klassifikation des AJCC. Die Behandlung erfolgt mit einer palliativen Intention. Kurative Therapieansätze sind in diesem Setting ausgeschlossen [29].

Die vom Anwendungsgebiet von Olaparib umfasste 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).

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.

Therapie des Pankreaskarzinoms

Beim Pankreaskarzinom handelt es sich um eine der aggressivsten Krebserkrankungen mit nur wenigen effektiven Therapieoptionen [1, 6].

Nachfolgend werden die aktuell bestehende palliative und supportive Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) kurz erläutert.

Palliative Therapie

Bei Patienten mit nicht resektabler Erkrankung hat die Therapie einen palliativen Anspruch. Ziele sind die Verlängerung der Überlebenszeit und die Verbesserung der Lebensqualität [1]. In speziellen Einzelfällen kann, wenn mit dem WHO-Stufenschema keine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht werden kann, eine Resektion des Pankreas zur Schmerzkontrolle indiziert sein [6]. In allen anderen Fällen soll bei Patienten mit einem Leistungs- und Allgemeinzustand (ECOG-PS) von 0-2 zeitnah eine palliative Chemotherapie begonnen werden [6]. Diese soll bei einem ECOG-PS 0-1 mit 5-Fluorouracil (5-FU) als kontinuierliche Infusion in Kombination mit Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin (FOLFIRINOX) oder Gemcitabin-basiert erfolgen [1]. Bei guter Verträglichkeit kann die Therapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung durchgeführt werden; alternativ ist auch die Fortführung mit

Unterbrechungen als Intervalltherapie möglich [1]. Genaue Angaben zur Dauer der Chemotherapie liegen in den Leitlinien jedoch nicht vor [1, 6]. Für Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 ist der Nutzen einer medikamentösen Tumortherapie fraglich [6]. Allerdings ist die ausgesprochen hohe primäre (inhärente) und sekundäre (erworbene) Therapieresistenz ursächlich für das niedrige progressionsfreie Überleben, so dass die Therapie meist aufgrund von Progress frühzeitig beendet werden muss. Angesichts der Schwere der Erkrankung ist diese jedoch nur bei ca. 40% der Patienten durchführbar [22], was die Aggressivität der Erkrankung unterstreicht.

Nach einem Progress unter der Erstlinientherapie kann eine Zweitlinientherapie erfolgen. Die Wahl der Zweitlinientherapie ist abhängig von der gewählten Erstlinientherapie: Nach einer Therapie mit Gemcitabin (+/-nab-Paclitaxel) ist liposomales Irinotecan+5-FU/Leucovorin als Zweitlinientherapie zugelassen [30]. Alternativ kann 5-FU+Folinsäure+Oxaliplatin (FOLFOX- oder OFF-Protokoll) eingesetzt werden [1]. Nach FOLFIRINOX kann als Zweitlinie eine Gemcitabin-basierte Behandlung erfolgen [1, 6], wobei hierfür keine Zulassung besteht. Darüber hinaus liegen keine Empfehlungen für eine Erhaltungstherapie zur Aufrechterhaltung der Remission nach chemotherapeutischer Behandlung vor [29].

Supportive Therapie

Zur Linderung von Symptomen und dem Erhalt der Lebensqualität ist zusätzlich zur palliativen Chemotherapie eine supportive Therapie des Pankreaskarzinoms angezeigt. Vor allem im metastasierten Stadium kann eine supportive Therapie notwendig sein, um die Patienten auf eine systemische Therapie vorzubereiten [8]. Die notwendigen Maßnahmen richten sich nach der individuellen Symptomatik des Patienten und können beispielsweise eine systemische Schmerztherapie oder eine ergänzende oder vollständige parenterale Ernährung umfassen [1, 6, 8].

Biomarker-stratifizierte Therapie

Real-World-Daten zeigen, dass beim Pankreaskarzinom der Einsatz von verschiedensten molekularen Profilen und Einsatz von zielgerichteten Therapien einen Effekt auf das Überleben haben kann [31]. Diese Daten sind ermutigend, weil sie erstmals eine Verbesserung des Überlebens beim Einsatz zielgerichteter und auf molekulare Alterationen abgestimmter Therapien in einem anwendungsnahen klinischen Rahmen aufzeigen. Stellvertretend für zahlreiche kleine Studien zeigt sich, dass insbesondere Patienten mit Defekten in Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparaturwegen von präzisionsmedizinischen Ansätzen profitieren könnten. Allerdings gibt es für Patienten mit einem gBRCA-mutierten metastasierten Adenokarzinom des Pankreas derzeit noch keine zugelassenen, zielgerichteten Therapiemöglichkeiten. Jedoch führt die durch den BRCA-Funktionsverlust verursachte homologe Rekombinationsdefizienz zu einer Sensitivität gegenüber Substanzen, die direkt Schäden an der DNA verursachen. Hierzu zählen z. B. Platin-haltige Verbindungen wie Cisplatin und Oxaliplatin. Nicht nur für das Ovarial- und Mammakarzinom [32, 33], sondern auch für das Pankreaskarzinom wurde bereits eine erhöhte Sensitivität des Tumors gegenüber einer Platin-haltigen Chemotherapie bei Vorliegen einer BRCA-Mutation beschrieben [25, 34, 35].

Therapeutischer Bedarf in der Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms

Die Prognose von Patienten mit einem Pankreaskarzinom hat sich während der letzten Jahrzehnte kaum gebessert (siehe Abbildung 3). Die Therapieresistenz dieser Erkrankung und ein Gesamtüberleben von unter einem Jahr trotz des Einsatzes intensiver Chemotherapieprotokolle bilden eine fatale Situation.

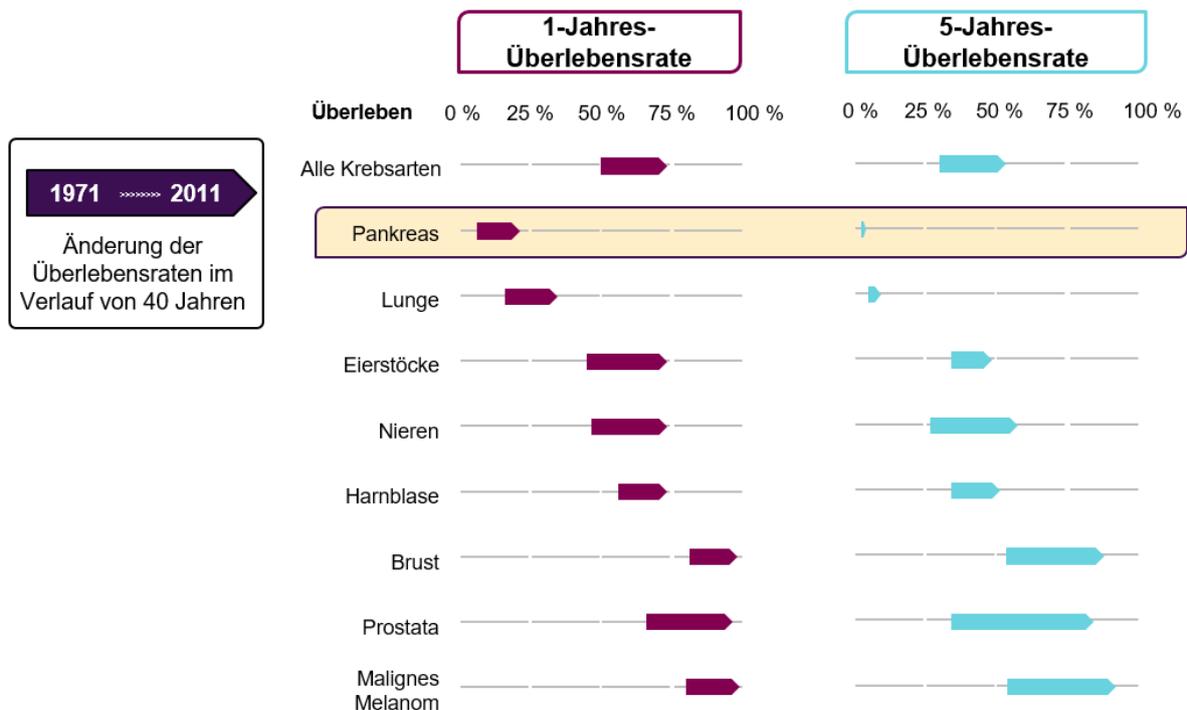


Abbildung 3: Veränderung der Prognose (Gesamtüberleben) von Patienten mit einem Pankreaskarzinom innerhalb der letzten 40 Jahre, im Vergleich zu anderen soliden Tumorentitäten.

Quelle: Modifiziert nach [36].

Unabhängig vom BRCA-Status werden nur ca. ein Viertel aller Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas in der Erstlinie mit einer Platin-haltigen Chemotherapie wie z. B. FOLFIRINOX behandelt [22, 37], da diese intensive und nebenwirkungsreiche Therapie nur bei einem guten ECOG-PS 0-1 infrage kommt [1, 6, 8].

Selbst mit der aktivsten Platin-haltigen Therapieoption, (m)FOLFIRINOX, wird nur eine mediane Überlebenszeit von etwa 10-11 Monaten in der Erstlinienbehandlung erreicht, was die hohe Therapieresistenz des Pankreaskarzinoms widerspiegelt [21, 38]. Die Behandlung wird zudem häufig aufgrund starker Nebenwirkungen, wie z. B. febrile oder nicht febrile Neutropenie, Neuropathie, Fatigue, Übelkeit oder Diarrhö, unterbrochen oder es muss zur weiteren Behandlung die Dosis einzelner Substanzen reduziert werden [21, 38]. Besonders limitierend ist die Oxaliplatin-induzierte Polyneuropathie, weswegen die Therapie mit FOLFIRINOX nach 4-6 Monaten in aller Regel beendet werden muss [21, 38]. Unter Umständen können die Patienten in diesem späten Stadium der Erkrankung also nur kurzzeitig diese potenziell bestmögliche Erstlinientherapie erhalten. Ein Abbruch der Behandlung aus den

zuvor genannten Gründen bedingt den Übergang in die Zweitlinientherapie, soweit es der Allgemeinzustand der Patienten erlaubt. Das Auftreten weiterer therapie-induzierter Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität ist auch hier möglich. Die nach dem Erstlinienprogress wenig etablierten Therapieoptionen verlängern das Überleben der Patienten höchstens um wenige Monate [39].

Jedes Fortschreiten der Erkrankung und dadurch benötigte Folgetherapien, bei denen es sich in der Regel um Chemotherapien handelt, stellen für die Patienten neben den körperlichen Symptomen insbesondere eine psychische und physische Belastung dar [40]. Auch die Lebensqualität von Patienten mit einer metastasierten Krebserkrankung nimmt mit Fortschreiten der Therapielinie im palliativen Setting ab [40]. Studien haben zudem gezeigt, dass die Angst vor der Progression der Erkrankung eine der größten Sorgen von Krebspatienten darstellt und bei ungefähr der Hälfte aller Krebspatienten in moderater bis starker Ausprägung auftritt [41]. Bei einer übermäßigen Angst kann sich diese negativ auf die Lebensqualität sowie das funktionale und soziale Wohlbefinden der Patienten auswirken [41]. Die Verschlechterung der Lebensqualität nach einer Progression wurde für Patienten aus dem deutschen Versorgungskontext beobachtet. Hierzu liegen Daten aus der deutschen, prospektiven, multizentrischen „Tumour Registry Pancreatic Cancer“ (TPK)-Studie vor [42].

Somit ist die Etablierung von Therapiestrategien, die ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern und einen Erhalt der Lebensqualität nach intensiver Erstlinienbehandlung ermöglichen, ein ausgesprochen relevantes und erstrebenswertes Ziel für diese Patientenpopulation.

Es besteht somit ein hoher Bedarf an neuen, effektiven, aber auch verträglicheren Behandlungsmöglichkeiten für eine Erhaltungstherapie, die zu einer deutlich verlängerten Krankheitskontrolle führen. Ziel solcher Erhaltungstherapien sollte es sein, die Notwendigkeit nachfolgender zytotoxischer Chemotherapien hinauszuzögern. Die Vermeidung belastender Nebenwirkungen einer Chemotherapie ist auch für den Erhalt der Lebensqualität der Patienten von besonderer Bedeutung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Olaparib

In Anbetracht der derzeit beschränkten therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten im Bereich der Erhaltungstherapie besteht ein hoher Bedarf an zielgerichteten, effektiven Therapieoptionen mit handhabbaren Nebenwirkungsprofilen, d. h. ohne schwerwiegende Toxizitäten, sowie ohne negativen Einfluss auf nachfolgende Therapielinien. Die Erhaltungstherapie sollte darüber hinaus eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen und die Zeit bis zur Progression und der damit verbundenen Initiierung einer erneuten Chemotherapie mit all ihren psychischen und physischen Belastungen für die Patienten signifikant verlängern.

Die POLO-Studie ist die erste positive Phase-III-Studie, in der ein Biomarker-gestützter, zielgerichteter Therapieansatz eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Erhalt der Lebensqualität gezeigt werden konnte. Die Beschränkung der Indikation auf Patienten mit Vorbehandlung durch Platin-haltige Chemotherapien basierte auf der Annahme,

dass gBRCA-mutierte platin-sensitive Pankreaskarzinome besser auf eine Therapie mit Olaparib ansprechen als platin-resistente Pankreaskarzinome [43, 44].

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.

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.

Inzidenz

Im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts (RKI) wurde für das Jahr 2020 eine Inzidenz des Pankreaskarzinoms von 19.900 Fällen insgesamt (10.200 Fällen bei Männern und 9.700 Fällen bei Frauen) prognostiziert. Die Erkrankungsraten nehmen in Deutschland seit der Jahrtausendwende leicht zu [2]. Anhand der Daten der letzten zehn (2007-2016) für Frauen und Männer aus der Datenbank des Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI [3] und unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends wurden die Inzidenzraten für das Pankreaskarzinom (C25, Bauchspeicheldrüse) mittels linearer Regression bis zum Jahr 2026 extrapoliert (Formel Inzidenzrate Frauen: $y=0,2939x - 570,49$; $R^2=0,9304$; Formel Inzidenzrate Männer: $y=0,4842x - 952,92$; $R^2=0,9023$) [45]. Die resultierenden Inzidenzraten beispielhaft für das Jahr 2021 von 23,48 (Frauen) und 25,65 (Männer), jeweils pro 100.000 Einwohner, wurden anschließend auf die vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2021 prognostizierte Bevölkerungszahl von 42.257.000 Frauen bzw. 41.219.000 Männern bezogen [46]. Hierdurch ergeben sich für das Jahr 2021 20.495 inzidente Fälle (9.923 Frauen und 10.572 Männer) [45].

Während die Zahlen für das Pankreaskarzinom im Allgemeinen auf einer sehr breiten Datenbasis fußen, sind epidemiologische Kenn- oder Schätzzahlen für die distinkte und sehr kleine Zielpopulation von Olaparib bisher wenig erhoben worden. Im Folgenden werden daher Informationen aus einer Reihe separater Veröffentlichungen zusammengeführt. Bei Bedarf werden Zahlenspannen herangezogen, um unterschiedliche Aussagen verschiedener Quellen abzubilden und die gegebenen Unsicherheiten abzubilden.

Die Ableitung der Zielpopulation erfolgt schrittweise analog Abbildung 4.

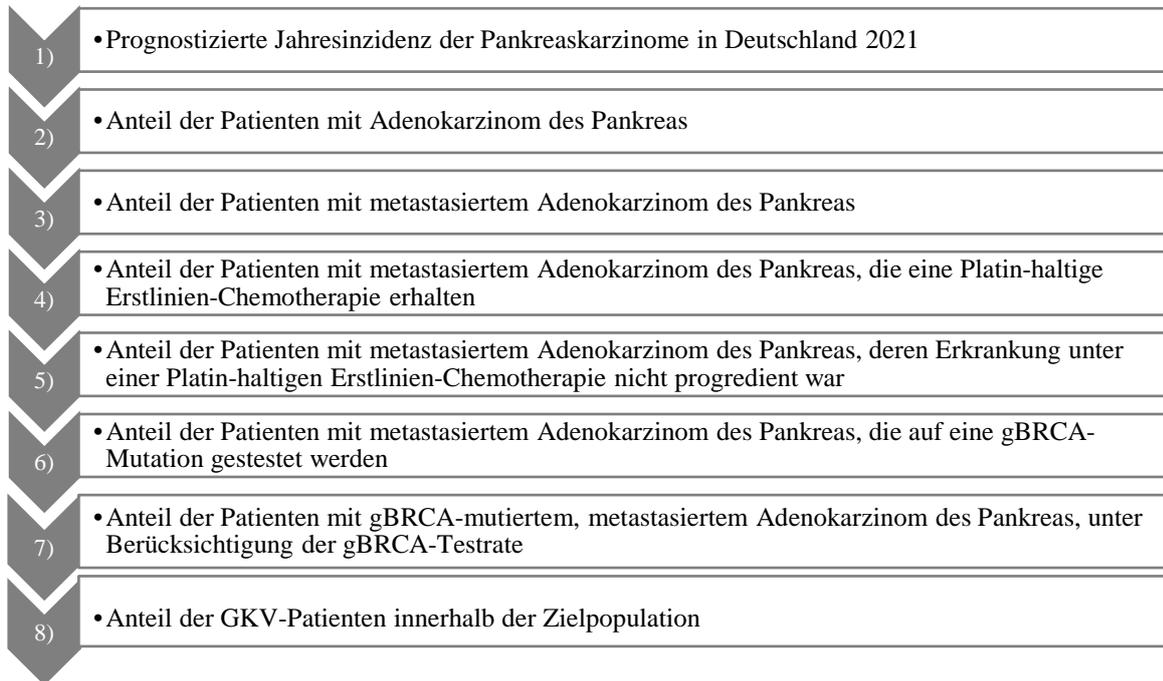


Abbildung 4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

1) Prognostizierte Jahresinzidenz der Pankreaskarzinome in Deutschland 2021

Über die Hälfte (51%) der an einem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im metastasierten Stadium und verstirbt meist früh nach der Diagnose, da die Erkrankung äußerst aggressiv fortschreitet und die Behandlung in diesem Stadium mit rein palliativer Intention stattfindet [1, 2, 6]. Im Gegensatz zu anderen Krebserkrankungen steigen sowohl die Erkrankungs- als auch die Sterberaten (pro 100.000 Einwohner in der Gesamtbevölkerung) des Pankreaskarzinoms weiterhin an. Dies gilt für beide Geschlechter und insbesondere für die höheren Altersgruppen [1, 2]. Auch in Zukunft wird allein aufgrund der demografischen Entwicklung mit einem weiteren Anwachsen der Fallzahlen gerechnet [1].

Im metastasierten Stadium haben Patienten mit einem Pankreaskarzinom eine mediane Überlebenszeit von unter einem Jahr [21-23]. Um sowohl der hohen Sterblichkeit der Erkrankung als auch der Zunahme der Erkrankungsfälle Rechnung zu tragen, wird die für das Jahr 2021 mittels linearer Regression prognostizierte Inzidenz von 20.495 Patienten als Ausgangswert herangezogen [2]. Auf eine Berücksichtigung prävalenter Erkrankungsfälle wird in diesem Fall verzichtet, da die Mehrheit der Patienten sehr früh nach der Diagnose verstirbt. Da das Pankreaskarzinom eine Erkrankung darstellt, von der Frauen und Männer gleichermaßen betroffen sind [1-3], wird in den folgenden Schritten auf eine weitere Unterscheidung zwischen den geschlechtsspezifischen Zahlen verzichtet.

2) Anteil der Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas

Basierend auf Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer für den Zeitraum 2013-2015 wurden die Anteile der histologischen Formen des Pankreaskarzinoms ausgewertet. Demnach liegt der Anteil neuroendokriner Tumoren in Deutschland bei etwa 6%, sodass im Umkehrschluss von einem Anteil exokriner Tumoren von etwa 94% ausgegangen werden kann, unter denen Adenokarzinome überwiegen [7]. Diese Annahme wird durch die aktuell gültige deutsche S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom sowie der Leitlinie der DGHO und der europäischen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) gestützt. Alle Leitlinien stimmen überein, dass es sich bei etwa 95% aller Pankreaskarzinome um Adenokarzinome handelt [1, 6, 8]. Da keine Zahlen zum Anteil anderer, seltener exokriner Pankreastumoren vorliegen, wird im Folgenden davon ausgegangen, dass der Anteil an Adenokarzinomen mit dem Anteil an exokrinen Pankreaskarzinomen gleichzusetzen ist und somit bei ca. 94% aller Pankreaskarzinome liegt. In Bezug auf die geschätzte Inzidenz von 20.495 Patienten mit einem Pankreaskarzinom im Jahr 2021 ergeben sich nach Anwendung des Anteils von 94% somit 19.265 Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas in Deutschland.

3) Anteil der Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas

Für die Bestimmung des Anteils an Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas wird auf Daten des RKI aus dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ zurückgegriffen [2]. Gemäß RKI wiesen in den Diagnosejahren 2015-2016 50% der Frauen und 52% der Männer mit einem Pankreaskarzinom das Stadium IV bei Erstdiagnose auf, welches unter anderem das Vorhandensein von Fernmetastasen in anderen Organen kennzeichnet [2]. Gemittelt über beide Geschlechter ergibt sich somit ein Anteil von 51% an Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom bei Erstdiagnose. Diese Angabe ist mit einer leichten Unsicherheit behaftet, da in der Erhebung keine histologische Klassifizierung des Tumors berücksichtigt wurde. Diese Ungenauigkeit kann jedoch als vernachlässigbar eingestuft werden, da 94% aller Pankreaskarzinome in Deutschland als Adenokarzinome geschätzt werden können [7]. Bezogen auf die in Schritt 2 berechnete Anzahl von 19.265 Patienten, ergibt sich eine Anzahl von 9.825 Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas.

4) Anteil der Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, die eine Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie erhalten

Um den Anteil an Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas zu ermitteln, die eine Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie erhalten, wird auf die Ergebnisse einer elektronischen Datenerhebung mittels der Software „oncotrace“ zurückgegriffen [37]. Die Datengrundlage der Erhebung bilden anonymisierte, in den teilnehmenden Zentren dokumentierte Behandlungsdaten von deutschen Patienten mit einem Pankreaskarzinom im Zeitraum 01.04.2017 bis 30.09.2019. Insgesamt wurden Daten von 71 niedergelassenen, onkologisch tätigen Fachärzten im gesamten Bundesgebiet ausgewertet [37].

Für die palliative Erstlinienbehandlung lagen Verwaltungsdaten von 894 Patienten vor. Von diesen Patienten erhielten 0,9% eine Therapie mit Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin; weitere 0,9% erhielten eine Therapie mit Carboplatin+Etoposid; 2,5% erhielten eine Therapie nach den

FOLFOX-Protokoll; und 21,7% erhielten eine Therapie nach dem FOLFOXIRI-Schema. Der Anteil an Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapien lag somit bei 26%. 74% der Patienten erhielten andere systemische Therapien, die nicht Platin-haltig waren [37]. Gestützt werden diese Versorgungsdaten durch Angaben der deutschen TPK-Studie [22]. Die TPK-Studie ist eine laufende, offene, longitudinale, multizentrische, prospektive Beobachtungs- und Kohortenstudie, die im Jahr 2014 startete. Im Rahmen dieser Studie wurden Daten zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem duktalem Adenokarzinom des Pankreas mit einer Erstlinien- oder Zweitlinien-Chemotherapie in Deutschland über 5 Jahre erhoben. Von den 1.174 der insgesamt eingeschlossenen Patienten, die eine Erstlinien-Chemotherapie erhielten, lag der Anteil derer, die FOLFIRINOX, FOLFOX oder OFF als Platin-haltige Chemotherapie bekamen, bei 24,2% (FOLFIRINOX) bzw. 2,1% (FOLFOX oder OFF). Insgesamt erhielten somit 26,3% der Patienten in der TPK-Studie eine Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie [22].

Für den Einsatz einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie wird folglich von einem Anteil von 26% ausgegangen. Auf eine Spannenbildung wird in diesem Schritt verzichtet, da eine Spannweite von 0,3% keine nennenswerte Unsicherheit zum Ausdruck bringen würde. Bezogen auf die in Schritt 3 berechnete Patientenzahl von 9.825 Patienten, ergeben sich 2.555 Patienten, die eine Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie erhalten.

Diese Angabe ist mit einer leichten Unsicherheit behaftet. Der Anteil der einzelnen chemotherapeutischen Behandlungsschemata bezieht sich auf jene Patienten, die eine Erstlinien-Chemotherapie erhielten. Patienten, die keine Erstlinien-Chemotherapie erhielten, wurden für die Berechnung dieses Anteils nicht berücksichtigt. Diese Unsicherheit wird allerdings als vernachlässigbar angesehen, da aus dem klinischen Alltag bekannt ist, dass der größte Anteil an Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas eine Erstlinien-Chemotherapie erhält. AstraZeneca liegen Schätzwerte von Experten vor, die nahelegen, dass 95% der in Kliniken behandelten Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas eine Erstlinien-Chemotherapie erhalten.

5) Anteil der Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung unter einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war

Gemäß Fachinformation von Olaparib sollten die Patienten vor Einleitung der Erhaltungstherapie eine Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie für das metastasierte Stadium erhalten haben, und sollten unter dieser für mindestens 16 Wochen nicht progredient gewesen sein [28]. Für den Anteil an Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung auf einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war, wird auf eine Publikation von Conroy et al. zurückgegriffen, in der Ergebnisse der ACCORD-11-Studie berichtet werden [21]. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit der Erstlinien-Chemotherapie FOLFIRINOX zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas zu untersuchen. In Anlehnung an die Fachinformation von Olaparib und an die POLO-Studie, in der die Patienten nach 16 Wochen Behandlung mit einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient sein durften

um die Erhaltungstherapie mit Olaparib zu starten [28, 47], wurde der Anteil an progressionsfreien Fällen zu Monat 4 in der ACCORD-11-Studie ermittelt. Hierzu diente die in der Publikation von Conroy et al. (2011) dargestellte Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben [21]. Mittels der Software „Engauge Digitizer“ wurde ermittelt, dass nach 4 Monaten Behandlung ca. 66% der Patienten im FOLFIRINOX-Arm noch unter Risiko für das Ereignis der Progression standen. Unter Anwendung des Anteils von 66% auf die in Schritt 4 berechnete Patientenzahl von 2.555 Patienten ergibt sich eine geschätzte Anzahl von 1.686 Patienten.

6) Anteil der Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, die auf eine gBRCA-Mutation getestet werden

Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass beim Vorliegen eines metastasierten Adenokarzinom des Pankreas vor Einleitung der Therapie mit Olaparib ein Nachweis einer schädigenden oder vermutet schädigenden gBRCA-Mutation erfolgen muss [28]. Derzeit findet diese Testung auf eine BRCA-Mutation lediglich nach Vorliegen einer familiären Vorbelastung und zur Abklärung eines erhöhten Erkrankungsrisikos statt. Für eine BRCA-Diagnostik in der Keimbahn zur Therapieplanung bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet existiert zum jetzigen Zeitpunkt keine spezifische Ziffer im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM). Es ist davon auszugehen, dass nach der Zulassung von Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet zunächst nur eine relativ geringe Testrate von etwa 20-25% erreicht wird. Innerhalb der nächsten Jahre ist allerdings mit einem Anstieg der Testraten zu rechnen, sobald sich die Behandlung mit Olaparib etabliert hat (siehe Tabelle 3-2). Zu den tatsächlichen Testraten und deren Entwicklung sind jedoch keine gesicherten Aussagen möglich. Unter Berücksichtigung einer geschätzten gBRCA-Testrate von 20% (Untergrenze) bzw. 25% (Obergrenze) für das Jahr 2021 ergibt sich, angewandt auf die in Schritt 5 berechnete Patientenzahl von 1.686 Patienten, eine Spanne von 337-421 Patienten.

7) Anteil der Patienten mit gBRCA-mutiertem, metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, unter Berücksichtigung der gBRCA-Testrate

Bisher sind keine Daten zum Anteil der Patienten mit gBRCA-mutiertem, metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas unter Berücksichtigung der gBRCA-Testrate für den deutschen Versorgungskontext bekannt. Deshalb wird als derzeit bestverfügbare Referenz der Anteil der deutschen Patienten aus der Zulassungsstudie POLO herangezogen, die zum Zeitpunkt des Screenings positiv auf eine gBRCA-Mutation getestet wurden. Bei der POLO-Studie nahmen acht deutsche Zentren (57,2% aller europäischen Zentren) an dieser Studie teil. Die Prävalenz von neu identifizierten gBRCA1- und gBRCA2-Mutationen bei deutschen Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas lag hier bei 6,4% (25 von 391 gescreenten Patienten) [48]. Bezogen auf die in Schritt 6 berechnete Anzahl von 337-421 Patienten, ergeben sich 22-27 Patienten mit einer gBRCA-Mutation.

Ableitung der Zielpopulation

Die oben beschriebenen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation werden in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation

(Teil-)Population (in %)	Geschätzte Patientenzahl ^a	Quelle(n)
1) Prognostizierte Jahresinzidenz der Pankreaskarzinome in Deutschland 2021	20.495	[45]
2) Anteil der Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas (94%)	19.265	[7]
3) Anteil der Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas (51%)	9.825	[2]
4) Anteil der Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, die eine Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie erhalten (26%)	2.555	[37]
5) Anteil der Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung unter einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist (66%)	1.686	[21]
6) Anteil der Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, die auf eine gBRCA-Mutation getestet werden (20-25%) ^b	337-421	Eigene Schätzung
7) Anteil der Patienten mit gBRCA-mutiertem, metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, unter Berücksichtigung der gBRCA-Testrate (6,4%)	22-27	[48]
Anteil der Zielpopulation an der Gesamtheit der Patientinnen mit Pankreaskarzinomen: 0,105-0,131%		
a: Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen. b: Anteil bezieht sich auf die Schätzung der gBRCA-Testrate für das Jahr 2021. Quelle: [49]. gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation		

Prävalenz

Der Veröffentlichung des RKI zum Krebs in Deutschland zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Pankreaskarzinom im Jahr 2016 bei 11.500 (Männer) bzw. 10.600 (Frauen) Fällen [2]. Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2020 liegen nicht vor; das RKI merkt jedoch an, dass die Erkrankungs- und Sterberaten seit der Jahrtausendwende leicht zunehmen [2]. Anhand der Daten der letzten zehn verfügbaren Jahre (2007-2016) aus der Datenbank des ZfKD [3] des RKI, unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends, wurden die 5-Jahres-Prävalenzraten für das Pankreaskarzinom (C25, Bauchspeicheldrüse) mittels linearer Regression bis zum Jahr 2026 extrapoliert (Formel Prävalenzrate Frauen: $y=0,6952x - 1.375,1$; $R^2=0,8463$; Formel Prävalenzrate Männer: $y=1,0291x - 2.044,7$; $R^2=0,8399$) [45]. Die resultierenden Prävalenzraten für das Jahr 2021 von 29,90 (Frauen) und 35,11 (Männer) pro 100.000 Einwohner wurden anschließend auf die vom Statistischen Bundesamt für 2021 prognostizierte Bevölkerungszahl von 42.257.000 Frauen bzw. 41.219.000 Männern bezogen [46]. Hierdurch ergeben sich für das Jahr 2021 Prävalenzfallzahlen von 12.635 Frauen und 14.472 Männern (27.107 Fälle insgesamt) [45].

Wie in Tabelle 3-1 beschrieben, liegt der Anteil an Patienten in der Zielpopulation bei 0,105-0,131% aller Patienten mit Pankreaskarzinom im Jahr 2021. Angewandt auf die oben

geschätzte 5-Jahres-Prävalenz erhält man für die 5-Jahres-Prävalenz im Anwendungsgebiet 29-36 Patienten im Jahr 2021.

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 Pankreaskarzinom seit der Jahrtausendwende leicht gestiegen sind [2]. In Zukunft könnten neue Erkenntnisse und Verbesserungen in Diagnose und Therapie des Pankreaskarzinoms dazu führen, dass sich die Sterberaten wieder verringern oder zumindest nicht weiter steigen. Andererseits muss aufgrund des hohen mittleren Erkrankungsalters angenommen werden, dass sich der Trend durch den demografischen Wandel fortsetzen wird.

Für den Zeitraum der kommenden fünf Jahre ist zunächst nicht von einer signifikanten Änderung des Trends der vorangegangenen fünf Jahre auszugehen. Mittels der bereits beschriebenen Formeln zur linearen Regression wurden die Inzidenzraten und 5-Jahres-Prävalenzraten bis zum Jahr 2026 extrapoliert und auf die vom Statistischen Bundesamt prognostizierte Bevölkerungszahl bezogen, um Inzidenz- und Prävalenzfallzahlen für die Jahre 2021-2026 unter Berücksichtigung der ansteigenden gBRCA-Testrate zu schätzen. Diese Fallzahlen wurden wie für das Jahr 2021 als Grundlage für die Bestimmung der Zielpopulation verwendet. Die nachfolgende tabellarische Darstellung stellt die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre dar.

Tabelle 3-2: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation

2021	2022	2023	2024	2025	2026
gBCRA-Testrate					
20-25%	35%	40%	45%	50%	55%
Anteil der Zielpopulation an der Gesamtheit der Patienten mit Pankreaskarzinom					
0,105-0,131%	0,184%	0,210%	0,237%	0,263%	0,289%
Inzidenz					
22-27	38	45	51	57	64
Prävalenz					
29-36	51	60	69	79	89
<p>Basierend auf einer linearen Extrapolation der Inzidenz- und Prävalenzraten aus den Jahren 2007-2016 des ZfKD des RKI, wobei die Jahresinzidenz für 2021 mittels linearer Regression prognostiziert wurde, und einem jährlich angepassten Anteil der Zielpopulation an der Gesamtheit der Patienten mit Pankreaskarzinom.</p> <p>Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen.</p> <p>Quelle: [45, 49].</p> <p>gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, RKI: Robert Koch-Institut, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p>					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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 (Lynparza®)	22-27	19-24
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 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 hergeleitet (Erwachsene 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). Daraus hervorgehend liegt die Inzidenz bei ca. **22-27** Patienten.

Patienten 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 [28]. Der durch das RKI bezifferte Altersgradient der Erkrankung (mittleres Erkrankungsalter: 72 Jahre bei Männern, 76 Jahre bei Frauen [2]) 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 GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation unter Berücksichtigung der gBRCA-Testrate

Patienten, 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, Stand Juli 2020) eine Zahl von 73.053.000 Versicherten aus [50]. Angerechnet auf eine Gesamtbevölkerung von 83.122.889 (Stand: 30.06.2020) [51], resultiert daraus ein Anteil von ca. 87,9% GKV-Versicherten. Mangels konkreter Zahlen zur Situation bei Patienten mit gBRCA-mutierten, metastasierten Adenokarzinom des Pankreas wird davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch hier besteht.

Somit ergibt sich auf Basis der geschätzten Inzidenz eine Spanne von **19-24 GKV-Patienten** 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 3-4 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 3-4: 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 (Lynparza®)	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	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	19-24
gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Erhaltungstherapie von erwachsenen 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, ergab die Auswertung der für die Nutzenbewertung relevante POLO-Studie in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ohne Einschränkung.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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 Kapitels dienten die aktuelle evidenzbasierte S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sowie die aktuelle Leitlinie der (DGHO). Darüber hinaus wurde Sekundärliteratur herangezogen und auf die Daten des ZfKD des RKI zurückgegriffen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Pankreaskarzinom (ICD-10 C25). Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 23.09.2020]
2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=53D2F8F7B8143F239C214EB45D074A04.1_cid290?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.09.2020]
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Bauchspeicheldrüse (C25). 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 23.09.2020]
4. Tumorregister München. ICD-10 C25: Pankreaskarzinom - Survival Stand 10.01.2020 2020. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC25_G-ICD-10-C25-Pankreaskarzinom-Survival.pdf [Zugriff am: 23.09.2020]
5. Quante AS, Ming C, Rottmann M, Engel J, Boeck S, Heinemann V, et al. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Med.* 2016;5(9):2649-56.

6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 032/010OL. 2013. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-010OL_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 23.09.2020]
7. Hermann S, Kraywinkel K. Epidemiologie des Pankreaskarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*. 2019;25(8):647-52.
8. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v56-68.
9. Singhi AD, Maitra A. The Molecular Pathology of Precursor Lesions of Pancreatic Cancer. In: Neoptolemos JP, Urrutia R, Abbruzzese J, Bücher MW, (Hrsg.). *Pancreatic Cancer*. New York, NY, USA: Springer; 2018. S. 147-76.
10. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(3):214-21.
11. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(15):1310-6.
12. Goggins M, Schutte M, Lu J, Moskaluk CA, Weinstein CL, Petersen GM, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res*. 1996;56(23):5360-4.
13. Tutt A, Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. *Trends Mol Med*. 2002;8(12):571-6.
14. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3124-9.
15. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(18):1358-65.
16. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005;42(9):711-9.
17. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res*. 2002;62(13):3789-93.
18. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Leder G, Schwarz M, Poch B. Bauchspeicheldrüsenkrebs – Heilungschancen minimal. *Dtsch Arztebl*. 2008;105(14):255-62.
19. Gudjonsson B. Survival statistics gone awry: pancreatic cancer, a case in point. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(2):180-4.
20. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World J Surg*. 2003;27(10):1075-84.
21. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25.
22. Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, Krammer-Steiner B, Linde H, Scheiner-Sparna R, et al. Results from the prospective German TPK clinical cohort study:

- Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2019;144(5):981-90.
23. Vogel A, Rommler-Zehrer J, Li JS, McGovern D, Romano A, Stahl M. Efficacy and safety profile of nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer treated to disease progression: a subanalysis from a phase 3 trial (MPACT). *BMC Cancer*. 2016;16(1):817.
 24. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch AM, Gingras MC, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52.
 25. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1132-8.
 26. Blair AB, Groot VP, Gemenetzis G, Wei J, Cameron JL, Weiss MJ, et al. BRCA1/BRCA2 Germline Mutation Carriers and Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2018;226(4):630-7 e1.
 27. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, O'Dwyer PJ, Domchek SM, Nathanson KL, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer*. 2020;122(3):333-9.
 28. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-209, Olaparib zur Behandlung des Adenokarzinoms des Pankreas. 2019.
 30. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, Von Hoff DD, Belanger B, de Jong FA, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87.
 31. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):508-18.
 32. Bowtell DD, Bohm S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast RC, Jr., Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(11):668-79.
 33. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, Traina TA, Carey LA, Krag KJ, et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1902-9.
 34. Reiss KA, Yu S, Judy R, Symecko H, Nathanson KL, Domchek SM. Retrospective Survival Analysis of Patients With Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Germline BRCA or PALB2 Mutations. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1-9.
 35. Shahda S, Timms KM, Ibrahim AA, Reid JE, Cramer HM, Radovich M, et al. Homologous Recombination Deficiency in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Response to Chemotherapy. *JCO Precision Oncology*. 2018(2):1-11.
 36. Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971-2011: a population-based study. *Lancet*. 2015;385(9974):1206-18.

37. ONKOTRAKT AG. Pankreaskarzinom - Zeitraum Q2-2017 bis Q3-2019. 2020.
38. Stein SM, James ES, Deng Y, Cong X, Kortmansky JS, Li J, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016;114(7):737-43.
39. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Greten TF. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol*. 2013;24(8):1972-9.
40. Mayrbaurl B, Wintner LM, Giesinger JM, Himmelfreundpointner T, Burgstaller S, Holzner B, et al. Chemotherapy line-associated differences in quality of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2012;20(10):2399-405.
41. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results Cancer Res*. 2014;197:11-29.
42. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200643.
43. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244-50.
44. AstraZeneca. Study D0810C00042: Efficacy results in pancreatic cancer patients according to prior platinum resistance status. 2019.
45. AstraZeneca. Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung in Abschnitt 3.2. 2020.
46. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsvorausberechnung bis 2026 BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2). 2020.
47. AstraZeneca. Clinical Study Report: Olaparib - D081FC00001. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First-Line Platinum-Based Chemotherapy. 2019.
48. AstraZeneca. Zusatzauswertungen zur POLO-Studie. 2020.
49. AstraZeneca. Ableitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2020.
50. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2007 bis 2020. Stand: Juli 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf. [Zugriff am: 23.09.2020]
51. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 30. Juni 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 23.09.2020]

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 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Olaparib	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	kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365 Tage/Jahr	1 Tag/Behandlung
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	Nach Bedarf/patientenindividuell		
<p>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.</p> <p>gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus für Olaparib ergibt sich aus den Angaben in der aktuellen Fachinformation [1].

Die Zusammensetzung unterstützender Maßnahmen im Rahmen der zVT „beobachtendes Abwarten“ sowie auch die Häufigkeit der möglichen Anwendung dieser Maßnahmen werden patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patientinnen angepasst und können daher nicht quantifiziert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: 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)
Olaparib	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	Täglich, kontinuierlich	365
Beobachtendes Abwarten	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	Nach Bedarf/patientenindividuell	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
Olaparib	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	365	600 mg (≙ 4 Tabl.) (2x täglich 2 Tabl. à 150 mg)	219.000 mg (≙ 1.460 Tabl.)
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	0-365	Nach Bedarf/patientenindividuell	

gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, Tabl.: Tablette

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Vorgabe der aktuellen Fachinformation beträgt die empfohlene Olaparib-Dosis 300 mg (2 Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (4 Tabletten) [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-8 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 3-8: 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)	5.164,35 € (5.484,14 €- 318,02 €- 1,77 €)
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar	
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 beigegefügteten 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 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2020) entnommen. Die Kostenberechnung wird im Folgenden beispielhaft erklärt:

Der Preis für eine Packung Lynparza® 150 mg-Filmtabletten errechnet sich aus dem Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (5.484,14 €), abzüglich:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a 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 3-9 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 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: 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
Olaparib	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	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1	13
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		

gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Erstellung eines großen Blutbilds zu Beginn der Behandlung sowie nachfolgend als monatliche Kontrolle während der ersten zwölf Behandlungsmonate ist eine gemäß Fachinformation von Lynparza® regelhaft erforderliche und zu Lasten der GKV abrechenbare,

zusätzliche Leistung [1]. Diese wird erforderlich, da bei Patienten, die mit Olaparib behandelt wurden, über hämatologische Toxizitäten berichtet wurde. Da die Patienten der Zielpopulation sämtlich vor Beginn der Erhaltungstherapie mit Olaparib eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben, ist es erforderlich sicherzustellen, dass sie sich von den durch diese verursachten hämatologischen Toxizitäten erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und Neutrophilen sollten im Normalbereich liegen bzw. maximal Grad 1 gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) aufweisen). Die nachfolgenden regelmäßigen Kontrollen werden empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 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 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM-Ziffer 32122)	1,10 €
Quelle: [2]. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die Kosten für die zusätzlich notwendige GKV-Leistung „Untersuchung des großen Blutbilds“ wurden dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (Stand: 3. Quartal 2020). Dargestellt sind die Kosten für die Erstellung des mechanisierten vollständigen Blutstatus gemäß EBM 32122 [2].

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (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 3-11: 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
Olaparib	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	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	14,30 €
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	

gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Olaparib	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	67.320,99 €	14,30 €	-	67.335,29 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
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>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 beigegefügte Excel-Tabelle sind zusätzlich die Berechnungen basierend auf einem MwSt.-Satz von 19% ausgewiesen.</p> <p>Quelle: [3].</p> <p>gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MwSt.: Mehrwertsteuer</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Olaparib ist der erste zugelassene Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor, der als Erhaltungstherapie im Anwendungsgebiet zur Verfügung steht. Bisher gibt es keine weiteren Therapieoptionen für diese spezifische Patientenpopulation, eine genaue Spezifizierung der Versorgungsanteile kann daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeleitet werden. Folgende Parameter könnten die Versorgungsanteile beeinflussen:

Kontraindikationen

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

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

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

Therapieabbrüche

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

- auftretende Fälle von Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Anämie), sofern dies als notwendig erachtet wird.
- Patienten, die eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen.
- Patienten, bei denen ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) und/oder Akute Myeloische Leukämie (AML) während der Therapie festgestellt werden, und für die eine zusätzliche onkologische Therapie empfohlen wird.

- Patienten, die neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln, oder bei denen eine radiologische Anomalie auftritt.

In der Studie POLO kam es in wenigen Fällen zum Abbruch der Erhaltungstherapie mit Olaparib. Fünf Patienten (5,5%) im Olaparib-Arm brachen innerhalb der Studie die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab, im Placebo-Arm war es ein Patient (1,7%) (vgl. Modul 4 A des vorliegenden Dossiers).

Ambulanter Versorgungsbereich

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

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

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnittes ergeben sich keine erheblichen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

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.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen den Fachinformationen. Der Preis des zu bewertenden Arzneimittels wurde der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2020) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte berechnet. Die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog (Stand: 3. Quartal 2020) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. Stand: 3. Quartal 2020.
3. AstraZeneca. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2020.

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.

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei gBRCA-mutiertem metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas:

Vor Einleitung der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-mutiertem metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas muss eine schädigende oder vermutet schädigende gBRCA1/2-Mutation bestätigt werden. Der gBRCA1/2-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Daten, die eine klinische Validierung für Tumor-BRCA1/2-Testungen bei Adenokarzinomen des Pankreas zeigen, sind derzeit nicht verfügbar.

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

Dosierung

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

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

Dauer der Behandlung

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

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 Cytochrom P450 (CYP)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 ≤ 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 genannten sonstigen Bestandteile.

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

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

Hämatologische Toxizität

Bei Patienten, die mit Lynparza behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten \leq CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 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 gBRCA1/2-Mutation. Die Inzidenz der MDS/AML-Fälle war bei Patienten mit gBRCA1-Mutation und gBRCA2-Mutation 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).

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%-Konfidenzintervall (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 Isoenzym zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden. Die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 100 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

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

Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel

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

In vitro ist eine Induktion von CYP1A2, 2B6 und 3A4 gezeigt worden, wobei die Induktion von CYP2B6 höchstwahrscheinlich von klinisch relevantem Ausmaß ist. Das Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein (P-gp) kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Olaparib die Exposition von Substraten dieser Stoffwechsellenzyme und Transportproteine reduzieren. Die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).

In vitro inhibiert Olaparib den Efflux-Transporter P-gp ($IC_{50}=76 \mu M$). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib klinisch relevante Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten (z. B. Simvastatin, Pravastatin, Dabigatran, Digoxin und Colchicin) hervorrufen kann. Bei Patienten, die diese Arzneimittel zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von 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, Enthaltbarkeit ist die gewählte Verhütungsmethode (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen.

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

Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten in die Samenflüssigkeit übergehen. Männliche Patienten müssen während und noch 3 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza beim Geschlechtsverkehr mit schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter ein Kondom verwenden. Partnerinnen männlicher Patienten müssen außerdem eine hocheffektive Verhütungsmethode anwenden, wenn sie im gebärfähigen Alter sind (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Während und noch 3 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza sollten männliche Patienten kein Sperma spenden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Unter Lynparza kam es zu Nebenwirkungen von meist leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), die im Allgemeinen keinen Therapieabbruch notwendig machten. Bei Patienten, die Lynparza als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Fatigue, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, 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%), Übelkeit (0,7%), Fatigue/Asthenie (0,7%) und Thrombozytopenie (0,7%).

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 dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)-Systemorganklasse (SOC) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 3-13 aufgelistet. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-13: 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 Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit	Gelegentlich Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie	Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Husten ^a , Dyspnoe ^a	Häufig Dyspnoe ^a Gelegentlich Husten ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Häufig Stomatitis ^a , Schmerzen im Oberbauch	Häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit Gelegentlich Stomatitis ^a , Schmerzen im Oberbauch
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten Erythema nodosum	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)	Häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Untersuchungen	Häufig Erhöhter Kreatininwert im Blut Gelegentlich Erhöhtes mittleres Zellvolumen	Gelegentlich Erhöhter Kreatininwert im Blut
<p>a: Anämie schließt die bevorzugten Begriffe (preferred terms, 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.</p> <p>* Beobachtet nach Markteinführung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, PT: Bevorzugter Begriff</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gab es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Anämie war die häufigste Nebenwirkung des CTCAE-Grades ≥ 3 , die in klinischen Studien berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Anämie betrug ungefähr 4 Wochen (ungefähr 7 Wochen für Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In klinischen Studien mit der Tabletten-Darreichungsform betrug die Inzidenz von Anämie 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 das Oberer 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.

Kinder und Jugendliche

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.

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Lynparza[®] führen aus [1] „[...]“

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- *Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (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 (European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission List (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.

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

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

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Zur Risikominimierung („Risk Minimisation Measures“) sind im CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) Extension of Indication Variation Assessment Report die in Tabelle 3-14 aufgelisteten Maßnahmen beschrieben [2].

Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige bekannte Risiken:		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken:		
Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4, Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Gezielter follow-up Safety-Fragebogen Kumulative Bewertung (mit jedem jährlichen PBRER zur Verfügung gestellt)

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Neue primäre Neoplasien	Keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Gezielter follow-up Safety-Fragebogen
Pneumonitis	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Gezielter follow-up Safety-Fragebogen
Anwendungsfehler aufgrund der Verfügbarkeit von Kapseln und Tabletten	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • 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:	Routine

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Aussendung einer DHPC für Verschreiber und Apotheker mit genauen Informationen zu den 2 Darreichungsformen	
Auswirkungen auf embryo-fetales Überleben und embryo-fetale Entwicklung	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.6, • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.6 Gebrauchsinformation Abschnitt 2	Routine
Fehlende Information:		
Langzeiteffekte von/potenzielle Langzeittoxizität gegenüber Olaparib	Keine	Routine
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication, PBRER: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der EPAR-Produktinformation [1] und dem EPAR [2] entnommen worden.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: EPAR-Produktinformation. 2020.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: European Public Assessment Report (EPAR). 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 3-15 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	BRCA-Status	„Vor Einleitung der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Keimbahn- <i>BRCA1/2</i> -mutiertem metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas muss eine schädigende oder vermutet schädigende <i>gBRCA1/2</i> -Mutation bestätigt werden. Der <i>gBRCA1/2</i> -Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Daten, die eine klinische Validierung für Tumor- <i>BRCA1/2</i> -Testungen bei Adenokarzinomen des Pankreas zeigen, sind derzeit nicht verfügbar.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Genetische Aufklärung der Patienten vor <i>gBRCA</i> -Analyse gemäß § 9 GenDG	„Patienten, die positiv auf Mutationen der <i>BRCA1/2</i> -Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den	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)
3	Genetische Beratung der Patienten nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses gemäß GenDG § 10	nationalen Vorschriften angeboten werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Nein
4	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 3, 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 5, Abschnitt 4.8)	Ja
5	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 3, 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)
6	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 3, Abschnitt 4.4)	Nein
7	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 3, Abschnitt 4.4)	Ja
8	Schwangerschaftstest	„Ein Schwangerschaftstest sollte bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden und regelmäßig während der Behandlung in Betracht gezogen werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.6)	Ja
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, GenDG: Gendiagnostikgesetz			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist November 2020 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, 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 3-15 bei.

BRCA-Status

Vor Einleitung der Olaparib-Therapie in der vorliegenden Indikation bei 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, muss eine schädigende oder vermutet schädigende gBRCA1/2-Mutation bestätigt werden (siehe Tabelle 3-15 Nr. 1 „BRCA-Status“). Dadurch ändert sich auf Grund des neuartigen Wirkmechanismus von Olaparib, der spezifisch auf die molekularbiologische Charakteristik des Tumors ausgerichtet ist, die Zielsetzung der genetischen Testung auf BRCA1/2.

Bisher fand beim metastasierten Adenokarzinom des Pankreas die genetische Testung auf **Keimbahnmutationen** nur auf Basis einer familiären Vorbelastung zur Abklärung eines erhöhten Erkrankungsrisikos statt, welche die Fachärzte für Humangenetik über die Gebührenordnungsposition (GOP) **11518** des EBM abbilden können/konnten.

Die Untersuchung auf BRCA-Mutationen ist für das Mamma- und/oder Ovarialkarzinom mit der **GOP 11518, GOP 11440, GOP 11601** oder **GOP 19456** abrechnungsfähig, je nach Indikationskriterien, familiärer Vorbelastung und ob z. B. eine familiäre BRCA-Mutation bekannt ist.

Zukünftig muss für die BRCA-Diagnostik im Rahmen der Anwendung von Olaparib bei 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, eine abrechnungsfähige GOP im EBM Kapitel 11 enthalten sein, die den Nachweis der BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn bei allen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, auch ohne familiäre Vorbelastung, erlaubt. Die Abrechnungsfähigkeit ist jedoch auf „Companion Diagnostik-Untersuchungen“ beschränkt.

Genetische Aufklärung der Patienten

Patienten, die auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden (siehe Tabelle 3-15 Nr. 2 und 3 „Genetische Aufklärung“ und „Genetische Beratung“). Gemäß § 9 Gendiagnostikgesetz ist die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Erfolgt diese genetische Aufklärung durch die Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, so kann diese Leistung über die **GOP 11233** abgebildet werden. Da nach der Zulassung von Olaparib für Patienten mit einem 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, der Nachweis der BRCA-Mutationen in der Keimbahn (auch ohne Vorliegen einer familiären Vorbelastung) zur Therapieplanung erfolgt, sollte eine berechnungsfähige GOP im EBM enthalten sein, die eine genetische Aufklärung durch den behandelnden Therapeuten erlaubt.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-15 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 3. Quartal 2020 geprüft [2].

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

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

Die Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der BRCA-Diagnostik mit dem Zweck der Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die mit der GOP 11601 abgebildet sind.

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

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza[®] 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. Stand: 3. Quartal 2020.