

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
<i>BRCA</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
DFS	Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-Free Survival</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core – 30</i>
FACIT-Fatigue	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
<i>gBRCA</i>	In der Keimbahn vorliegende pathogene <i>BRCA</i> -Mutation, Keimbahn- <i>BRCA</i> (<i>Germline BRCA</i>)
<i>gBRCAm</i>	In der Keimbahn vorliegende <i>BRCA</i> -Mutation (<i>Germline BRCA mutation</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HR-positiv	Hormonrezeptor positiv
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MW	Mittelwert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl Patient:innen in der Analyse
NE	Nicht erreicht
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>) nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Friesenweg 26 22763 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olaparib
Handelsname:	Lynparza® 100 mg bzw. 150 mg Filmtabletten
ATC-Code:	L01XK01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	35642
Pharmazentralnummer (PZN)	13704300 13704317
ICD-10-GM-Code	C50
Alpha-ID	I102088, I111628, I30188, I30192, I30186, I30187, I30191, I30193, I30190, I108087, I30185, I30189, I95276, I95275, I95274, I95831, I95829, I95830, I102998, I30194, I30196, I30195, I02970, I30197, I30198, I102971, I30199, I30200, I102972, I30201, I30202, I102973, I30203, I30204, I102974, I102999, I30205, I30206, I102868, I102867, I102975, I102639, I102866, I105065, I30207, I110488, I110000, I102638, I110550, I110820, I110819, I85465, I107602, I18062, I18054, I11608, I18059, I18053, I11611, I83562, I67758, I18063, I67681, I74771, I125298, I116753, I74657, I67683, I74347, I74679, I74678, I11610, I18058, I18055, I74672, I67684, I101660, I108865, I18061, I18052, I11609, I127392, I108851, I108852, I18056, I127393, I19219, I18064, I109623, I74772

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lynparza [®] wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn- <i>BRCA1/2</i> -Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).	02.08.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).	08.05.2018
Lynparza® wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.	08.04.2019
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	12.06.2019
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.	03.07.2020
Lynparza® in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-	03.11.2020

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1).	
Lynparza® wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.	03.11.2020
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.	beobachtendes Abwarten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 13.10.2021 statt (Beratungsanforderung 2021-B-276). Hierin wurde *beobachtendes Abwarten* als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die (neo-)adjuvante Chemotherapie und die Operation abgeschlossen und Patient:innen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom erhalten zusätzlich eine endokrine Therapie.

Nach Abschluss der (neo-)adjuvanten Chemotherapie bestehen keine weiteren Empfehlungen für eine spezifische Therapie und die Patient:innen in der Versorgungsrealität werden lediglich im Rahmen der Nachsorge regelhaft untersucht. Eine adjuvante Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der pivotalen Studie OlympiA wurden Patient:innen auf Olaparib oder Placebo randomisiert. Im Beratungsgespräch wurde der Einsatz eines Placebos im Kontrollarm zum Zwecke der Verblindung vom G-BA ausdrücklich befürwortet und im Sinne der Umsetzung der zVT *beobachtendes Abwarten* akzeptiert.

Somit liegt für das Dossier zur Zusatznutzenbewertung eine direkt vergleichende Studie vor.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Alle Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens basieren auf der Studie OlympiA (1.836 Patient:innen 1:1 randomisiert zu Olaparib oder Placebo) zum Zeitpunkt der finalen Analyse zum Datenschnitt vom 12.07.2021.

Mortalität

Für das Gesamtüberleben lag mit einem HR von 0,68 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT vor ([95%-KI]: [0,50; 0,91]; $p=0,0091$). Das Mortalitätsrisiko wurde somit klinisch relevant unter Olaparib gegenüber der zVT um 32% reduziert.

Morbidität

Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Für die Rezidivraten (Anteil der Patient:innen mit einem Rezidivereignis oder Tod als jeweils erstes Ereignis zum jeweiligen Datenschnitt) lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT vor (RR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; $p<0,0001$).

Für das Krankheitsfreie Überleben (Zeit bis zu einem Rezidiv oder Tod) lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT vor (HR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,79]; $p<0,0001$). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für ein Rezidiv oder Tod von 36% im Beobachtungszeitraum.

Patientenberichtete Morbidität

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhoe, Fatigue, Appetitverlust und Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Olaparib und der zVT in der Auswertung über die Zeit mittels der MMRM-Analyse. Lediglich für das Symptom Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib (MWD [95%-KI]: 2,90 [2,07; 3,74]; $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,45]; $p<0,0001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Unterschied zwischen den Studienarmen war auf die 12-monatige Behandlungsphase beschränkt und lag nach Absetzen von Olaparib im weiteren Verlauf der Beobachtung (Monat 18 und 24) nicht mehr vor.

In der Fatigue-Skala des FACIT-Fragebogens zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in der Auswertung über die Zeit mittels MMRM-Analyse keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Olaparib und der zVT.

Sicherheit

Bei den meisten Patient:innen beider Behandlungsarme trat mindestens ein UE auf (92% im Olaparib-Arm und 84% im Placebo-Arm). Die Gesamtraten UE zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen ebenso wie die Nicht-schweren UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) und die SUE. Bei den Schweren UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Olaparib gegenüber der zVT (RR [95%-KI]: 2,06 [1,61; 2,65]; $p < 0,0001$).

Der Anteil der UE, die zu einem Therapieabbruch führten, war im Olaparib-Arm mit 10,8% höher als im Placebo-Arm mit 4,6% (RR [95%-KI]: 2,32 [1,65; 3,32]; $p < 0,0001$). Die Gründe für einen Therapieabbruch waren z. B. Übelkeit (2,2%), Anämie (1,8%), Fatigue (1,6%) und eine verringerte Neutrophilenzahl (1%).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

Studie OlympiA Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)		
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)	75/921 (8,1)	NE [NE; NE]	109/915 (11,9)	NE [NE; NE]	HR: 0,68 [0,50; 0,91] 0,0091	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität						
Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)						
Rezidivrate	138/921 (15,0)	NC	210/915 (23,0)	NC	RR: 0,65 [0,54; 0,79] <0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
DFS	138/921 (15,0)	NE [NE; NE]	210/915 (23,0)	NE [NE; NE]	HR: 0,64 [0,51; 0,79] <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie OlympiA Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Patientenberichtete Morbidität						
EORTC QLQ-C30						
Fatigue	772	MW (SE) 0,10 (0,57)	774	MW (SE) -1,88 (0,57)	MWD: 1,98 [0,41; 3,55] 0,0135 SMD: 0,13 [0,03; 0,23] 0,0135	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	772	MW (SE) 3,76 (0,30)	774	MW (SE) 0,86 (0,30)	MWD: 2,90 [2,07; 3,74] <0,0001 SMD: 0,35 [0,25; 0,45] <0,0001	
Schmerzen	772	MW (SE) -1,76 (0,58)	775	MW (SE) -2,01 (0,58)	MWD: 0,26 [-1,34; 1,86] 0,7516	
Dyspnoe	769	MW (SE) 0,66 (0,52)	770	MW (SE) -0,74 (0,52)	MWD: 1,41 [-0,03; 2,84] 0,0549	
Schlaflosigkeit	771	MW (SE) 0,03 (0,74)	773	MW (SE) -0,40 (0,74)	MWD: 0,44 [-1,61; 2,48] 0,6767	
Appetitverlust	771	MW (SE) 1,96 (0,46)	772	MW (SE) -0,63 (0,46)	MWD: 2,60 [1,33; 3,86] <0,0001 SMD: 0,20 [0,11; 0,31] 0,0001	
Verstopfung	769	MW (SE) 2,52 (0,53)	772	MW (SE) 0,39 (0,53)	MWD: 2,13 [0,67; 3,59] 0,0043 SMD: 0,15 [0,05; 0,25] 0,0043	
Diarrhoe	769	MW (SE) 0,88 (0,42)	772	MW (SE) 0,74 (0,41)	MWD: 0,14 [-1,01; 1,30] 0,8057	
Finanzielle Schwierigkeiten	765	MW (SE) -6,50 (0,65)	772	MW (SE) -6,85 (0,65)	MWD: 0,36 [-1,46; 2,15] 0,6989	
FACIT-Fatigue						
Fatigue-Skala	766	MW (SE) -0,02 (0,23)	773	MW (SE) 0,79 (0,23)	MWD: -0,80 [-1,45; -0,16] 0,0145 SMD: -0,12 [-0,23; -0,03] 0,0145	
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30						
Globaler Gesundheitsstatus	768	MW (SE) 1,62 (0,51)	773	MW (SE) 3,45 (0,50)	MWD: -1,83 [-3,23; -0,43] 0,0107 SMD: -0,13 [-0,23; -0,03] 0,0107	Zusatznutzen nicht belegt
Physische Funktion	772	MW (SE) 0,82 (0,35)	774	MW (SE) 1,68 (0,35)	MWD: -0,86 [-1,83; 0,11] 0,0836	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie OlympiA Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Rollenfunktion	772	MW (SE) 2,45 (0,58)	774	MW (SE) 3,21 (0,58)	MWD: -0,76 [-2,38; 0,85] 0,3550	
Kognitive Funktion	769	MW (SE) -1,82 (0,54)	772	MW (SE) -1,73 (0,54)	MWD: -0,09 [-1,60; 1,42] 0,9084	
Emotionale Funktion	769	MW (SE) -0,05 (0,54)	771	MW (SE) -0,04 (0,54)	MWD: -0,02 [-1,51; 1,48] 0,9838	
Soziale Funktion	769	MW (SE) 5,34 (0,57)	773	MW (SE) 5,94 (0,57)	MWD: -0,60 [-2,19; 0,99] 0,4573	
Sicherheit						
UE	836/911 (91,8)	-	758/904 (83,8)	-	RR: 1,09 [1,06; 1,13] <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2)	666/911 (73,1)	-	676/904 (74,8)	-	RR: 0,98 [0,93; 1,03] 0,4170	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	170/911 (18,7)	-	82/904 (9,1)	-	RR: 2,06 [1,61; 2,65] <0,0001	
Schwerwiegende UE	79/911 (8,7)	-	78/904 (8,6)	-	RR: 1,01 [0,74; 1,36] 0,9737	
UE, die zum Therapieabbruch führten	98/911 (10,8)	-	42/904 (4,6)	-	RR: 2,32 [1,65; 3,32] <0,0001	
Datenquelle: AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie OlympiA. 2022 Datenschnitt: 12.07.2021; Analyse-Set: FAS und Safety-Analysis-Set Analyse-Set: FAS und Safety-Analysis-Set Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Mortalität

Für das Gesamtüberleben ergab sich ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zur zVT. Ein großer ungedeckter therapeutische Bedarf ergibt sich vor allem aus der bisher fehlenden zielgerichteten Behandlungsmöglichkeit für die meist jungen Patient:innen mit *BRCA*-mutierten frühen Brustkrebs für die in der betrachteten Indikation eine vergleichsweise ungünstige Prognose besteht. Vor diesem Hintergrund demonstriert Olaparib mit der erstmaligen erheblichen Verringerung des Sterberisikos um 32% im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nachhaltige und im Vergleich zur zVT große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Daraus ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.**

Morbidität

Rezidive/Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Das Auftreten von Rezidiven in der adjuvanten, kurativ intendierten Therapie stellt ein patientenrelevantes Ereignis großer Tragweite dar. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet das Scheitern des Heilungsversuchs und geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher. Für die Endpunkte Rezidive/DFS lagen statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Olaparib vor. Dabei kam es zu einer deutlichen sowie klinisch relevanten Verringerung der Rate von Rezidivereignissen um 35%. Für die Patient:innen, deren Rezidivereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraums von mindestens drei Jahren vermieden werden konnten, ist das wichtige Therapieziel Heilung weiterhin erreichbar. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Rezidive/DFS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT.

Patientenberichtete Morbidität

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der FACIT-Fatigue-Skala und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis auf die gut handhabbaren und reversiblen Symptome Übelkeit und Erbrechen keine klinisch relevanten Unterschiede auf. Somit ist **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT *beobachtendes Abwarten* für die patientenberichtete Morbidität ableitbar.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im zeitlichen Verlauf der Beobachtung nimmt die Lebensqualität in beiden Studienarmen leicht zu. Somit geht mit einer adjuvanten Behandlung durch Olaparib keine Beeinträchtigung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Es ergibt sich für den Endpunkt Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Zusatznutzen** für die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur zVT *beobachtendes Abwarten*.

Sicherheit

Bei der medikamentösen adjuvanten Therapie von Patient:innen mit Brustkrebs der frühen Stadien und hohem Rezidivrisiko ist die Sicherheit der Vermeidung von Rezidiven und damit der noch erreichbaren Heilung gegenüberzustellen. Dabei müssen die Reversibilität und Behandelbarkeit der UE in die Bewertung mit einfließen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Therapie mit Olaparib um eine zeitlich begrenzte, 12-monatige Therapie handelt.

Unter Olaparib waren die UE in der Regel leicht bis mittelschwer und führten bei einem lediglich geringen Anteil von 10,8% der Patient:innen zum Abbruch der Studienmedikation. Dabei zeigten sich in der Studie OlympiA ausschließlich Nebenwirkungen, die unter Olaparib bereits aus anderen Indikationen bekannt sind und aufgrund der langjährigen Erfahrung mit Olaparib durch gynäkologische und internistische Onkolog:innen gut handhabbar sind. Diese Nebenwirkungen sind bereits in der Fachinformation von Olaparib gelistet. Daraus ergeben sich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für die adjuvante Therapie von Olaparib bei Patient:innen mit *gBRCAm* und HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium keine zusätzlichen Sicherheitshinweise.

Unter einer aktiven Behandlung mit Olaparib ist eine deutliche Verbesserung in den Wirksamkeitsendpunkten dargestellt, die durch auftretende UE nicht geschmälert wird. Trotz Unterschieden in den Sicherheitsendpunkten liegt keine relevante Beeinträchtigung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Unter Berücksichtigung der unter Olaparib zur *zVT beobachtendes Abwarten* gleichbleibenden Lebensqualität ist für den Endpunkt Sicherheit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Olaparib zeigt in der Zielpopulation gegenüber der *zVT beobachtendes Abwarten* folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile:

- Erstmalig deckt Olaparib den besonders großen medizinischen Bedarf für eine zielgerichtete Therapie für die meist jungen Patient:innen mit *BRCA*-mutierten frühen Brustkrebs bei einer vergleichsweise schlechten Prognose. Dabei konnte mit Olaparib eine erhebliche Verringerung des Sterberisikos um 32% im Vergleich zur *zVT* und somit eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt werden.
- Eine deutliche Reduktion des Auftretens von Rezidiven im Beobachtungszeitraum mit einer klinisch relevanten Risikoreduktion von 36% (HR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,79]; $p < 0,0001$). Damit wird ein maßgebliches Therapieziel in dieser Indikation erreicht. Für Patient:innen wird die Chance auf dauerhafte Heilung durch die nachgewiesene Senkung der Rezidivraten und die verlängerte rezidivfreie Zeit aufrechterhalten.
- Eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen bei guter Verträglichkeit.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse zeigte sich für Olaparib in der Zielpopulation eine nachhaltige und gegenüber der *zVT* deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Mit der Studie OlympiA liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie einer hohen methodischen Qualität) vor. Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Zielpopulation.

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

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

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet geht es um Patient:innen mit einem HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit einer *BRCA1/2*-Mutation und erhöhtem Rezidivrisiko. Es handelt sich somit um Tumoren, die sich nicht oder nur begrenzt ausgebreitet haben (lokoregionale Erkrankung). Durch die vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes besteht die Chance auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit. Somit ist das Therapieziel die Heilung.

Patient:innen bei denen eine genetische Mutation in den relevanten Genen *BRCA1* und/oder *BRCA2* nachgewiesen wurde, weisen eine aggressive Erkrankung auf, die mit einem höheren Rezidiv- und Sterberisiko, einem höheren Tumorgrad im Vergleich zu sporadischen Tumoren und einem höheren Risiko für die Entwicklung von Eierstockkrebs verbunden ist. Dieses Patientenkollektiv ist zudem deutlich jünger und erkrankt rund 20 Jahre früher als die Mehrheit der Patient:innen mit einem sporadischen Brustkrebs. Die 5-Jahres-Sterblichkeitsrate für Patient:innen im Frühstadium mit einer *BRCA1/2*-Mutation liegt fast doppelt so hoch. Der Nachweis einer Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen hat eine Auswirkung auf das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen. Weitere zur Definition der Zielpopulation bedeutsame Risikofaktoren bestehen im molekularen Subtyp, in der Tumorgröße, Nodalstatus und dem (Nicht-)Erreichen einer pathologischen Komplettremission. Trotz der Diagnose der Brustkrebserkrankung im Frühstadium und der kurativen Zielsetzung der Behandlung, handelt es sich bei der Zielpopulation dennoch um ein Hochrisikokollektiv mit einer vergleichsweise ungünstigen Prognose.

Mit dem Auftreten eines Rezidivs, insbesondere eines Fernrezidivs, ist typischerweise der Übergang in ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung verbunden, welches palliativ therapiert wird. Neben den direkten gesundheitlichen Folgen hat die Diagnose eines Rezidivs darüber hinaus weitreichende Konsequenzen auf die Psyche, das Berufsleben, die sozialen Kontakte, sowie das familiäre Umfeld dieser oft noch jungen Patient:innen. Jüngere Brustkrebspatient:innen sind dabei durch die Erkrankung in ihren persönlichen Beziehungen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ihre Sorgen bezüglich ihres Familienlebens und ihrer Fruchtbarkeit beeinträchtigt und die Einschränkungen in Bezug auf ihr Arbeitsleben wiegen schwerer als bei älteren Patient:innen.

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

Trotz moderner, multimodaler Therapieverfahren haben Patient:innen der Zielpopulation eine vergleichsweise ungünstige Prognose und ein erhöhtes Risiko, im weiteren Verlauf ein Rezidiv und brustkrebsbedingten Tod zu erleiden.

Es standen bislang keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen zur Verfügung, die das hohe Rezidivrisiko dauerhaft und signifikant mindern könnten. Mit der Ausnahme von Olaparib gibt es weiterhin keine speziell für Patient:innen mit *BRCA1/2*-Mutation zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium. Im klinischen Alltag beschränkte sich die weitere Versorgung auf regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Rahmen der so genannten intensivierten Nachsorge. Für Patient:innen mit HR-positivem Tumor soll neben der Nachsorge eine endokrine Therapie erfolgen.

Für Patient:innen mit Brustkrebs im Frühstadium mit Keimbahn-*BRCA1/2*-mutiertem HER2-negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko besteht folglich ein signifikanter Bedarf an neuen, zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten, durch die die Rezidiv- sowie die Todesrate weiter gesenkt und dadurch die Heilungs- und Überlebenschancen erhöht werden können.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.	535 – 688
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.	Gesamte Zielpopulation	beträchtlich	535 – 688
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.	60.808,09 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.	beobachtendes Abwarten	Gesamte Zielpopulation	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Bevor eine Therapie mit Lynparza zur adjuvanten Behandlung von HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko begonnen wird, muss bei den Patienten eine pathogene oder vermutlich pathogene *gBRCA1/2*-Mutation bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Lynparza in Kombination mit endokriner Therapie: für die empfohlene Dosierung des/der endokrinen Kombinationspartner/s (Aromatase-Inhibitor/Antiöstrogen und/oder Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)) wird auf die vollständige Fachinformation des/der endokrinen Kombinationspartner/s verwiesen.

Dauer der Behandlung: es wird empfohlen, dass die Patienten bis zu einem Jahr lang behandelt werden oder bis zum Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt.

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.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen (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 (MDS/AML): die Gesamtinzidenz des MDS/der AML bei Patienten, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-*Follow-up*) erhielten, betrug <1,5%, mit einer höheren Inzidenz bei Patientinnen mit *BRCAm* Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom. Diese Patientinnen hatten mindestens zwei vorangegangene Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten und wurden über 5 Jahre nachbeobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf MDS/AML, sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn nach den Untersuchungen aufgrund der länger anhaltenden hämatologischen Toxizität MDS/AML bestätigt wird, sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Pneumonitis: 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 kann Lynparza den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Lynparza sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 6 Monate 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).

Wechselwirkungen

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.