

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Olaparib (Lynparza®)*

AstraZeneca GmbH

### Modul 3 A

*Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit gBRCA1/2-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	34
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	37
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	39
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	41
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	43
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	43
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	44
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	44
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	59
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	60
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	63
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	64
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	65
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	68

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Epidemiologisches Modell zur Berechnung der Zielpopulation – zusammenfassende Darstellung .....	22
Tabelle 3-2: Erwartete Entwicklung der Brustkrebsneudiagnosen und der Zielpopulation für die Jahre 2022 bis 2027 .....	23
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	24
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	25
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	32
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	34
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	38
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	39
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	40
Tabelle 3-13: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen .....	53
Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	60
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	65

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten für Brustkrebs (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland zwischen 2017-2018 [3]. .....	11
Abbildung 2: Epidemiologisches Modell zur Ableitung der Größe der Zielpopulation.....	18
Abbildung 3: Entwicklung der Brustkrebsinzidenz (ICD10 C50) in Deutschland in den Jahren von 2008 bis 2018 [51] .....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADP	Adenosindiphosphat
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AML	Akute myeloische Leukämie
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen ( <i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i> ) 1, 2
CDK	Cyclin-abhängige Kinasen ( <i>Cyclin dependent kinase</i> )
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CPS&EG-Score	Risiko-Score basierend auf klinischem und pathologischem Stadium, Östrogenrezeptorstatus und Grading ( <i>Clinical and Pathologic Stage, Estrogen Receptor Status, Tumor Grade</i> )
CT	Chemotherapie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP1A2, CYP3A4
DHPC	Sicherheitsinformation für medizinisches Personal, Rote-Hand-Brief ( <i>Dear Healthcare Professional Communication</i> )
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ER	Östrogenrezeptor ( <i>Estrogen Receptor</i> )
EU	Europäische Union
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage ( <i>List of European Union reference dates and frequencies of Periodic Safety Update Report (PSUR) submission</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GenDG	Gendiagnostikgesetz
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit ( <i>International Unit</i> )
KI	Konfidenzintervall
MATE1	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 1-Transporter ( <i>Multidrug and Toxin Extrusion 1</i> )
MATE2K	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 2-Transporter ( <i>Multidrug and Toxin Extrusion 2 – Kidney</i> )
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3 ( <i>Organic Anion Transporter 3</i> )
OATP1B1	Organo-Anion-Transporter Polypeptid B1 ( <i>Organic Anion Transporting Polypeptide B1</i> )
OCT1/OCT2	Organo-Kation-Transporter 1 und 2 ( <i>Organic Cation Transporters 1 and 2</i> )
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PALB2	Partner und Lokalisierer von BRCA2 ( <i>Partner and Localizer of BRCA2</i> )
PARP-Inhibitor	Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor
PBRER	<i>Periodic Benefit Risk Assessment Report</i>
pCR	Pathologische Komplettremission ( <i>Pathologic Complete Remission</i> )
P-gp	P-Glykoprotein
PR	Partielles Ansprechen ( <i>Partial Response</i> )
PT	<i>Preferred Term</i>
QS	Qualitätssicherung
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
TNBC	Dreifach negativer Brustkrebs ( <i>Triple Negative Breast Cancer</i> )
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen ( <i>Tumor-Node-Metastasis</i> )
TRM	Tumorregister München
UGT1A1/UGT1A9	UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1/A9
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
ULN	Oberer Normwertbereich ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut
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.*

Die Zulassungserweiterung für Olaparib erfolgt im folgenden Anwendungsgebiet:

Lynparza wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-*BRCA1/2*-

Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden [1].

Mit *beobachtendem Abwarten* als zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) zur Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib wird der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im vorliegenden Dossier gefolgt.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT fand am 13. Oktober 2021 statt (Beratungsanforderung 2021-B-276). Im Rahmen dieser Beratung wurde *beobachtendes Abwarten* als zVT bestimmt [2]. Der G-BA führte aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet nach Abschluss der (neo-)adjuvanten Chemotherapie keine Empfehlungen für eine weitere regelhaft angezeigte spezifische Therapie vorliegen und die Patient:innen in der Versorgungsrealität im Rahmen der Nachsorge regelhaft untersucht werden.

Der G-BA geht weiter davon aus, dass die (neo-)adjuvante Chemotherapie und die Operation abgeschlossen sind und Patient:innen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zusätzlich eine endokrine Therapie als Hintergrundtherapie erhalten. Eine adjuvante Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Phase-III-Zulassungsstudie OlympiA wurden Patient:innen mit einem Keimbahn-*BRCAl/2*-mutierten, humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativen, Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die mit einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie vorbehandelt worden waren, auf Olaparib oder Placebo randomisiert [3]. Die Kontrolle im Sinne des *beobachtenden Abwartens* ist folglich über die Gabe eines Placebos abgebildet. Im Beratungsgespräch wurde der Einsatz eines Placebos im Kontrollarm zum Zwecke der Verblindung vom G-BA ausdrücklich befürwortet [2].

Somit liegt für das Dossier zur Zusatznutzenbewertung eine direkt vergleichende Studie vor, die die Behandlung mit Olaparib dem als zVT bestimmten *beobachtenden Abwarten* gegenüberstellt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl*

*der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Als Grundlage für diesen Abschnitt dienen die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels, das Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA und die Vollpublikation der OlympiA-Studie.

### **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: August. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-276 - Olaparib zur Behandlung des HER2-negativen Brustkrebs. 2021.
3. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;384(25):2394-405.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Brustkrebs ist eine bösartige Erkrankung des Brustdrüsengewebes und nur selten eines anderen histologischen Ursprungs. Im Folgenden wird der Begriff „Brustkrebs“ für alle bösartigen Tumore des Brustdrüsengewebes angewendet. Als Risikofaktoren gelten ein höheres Alter, eine erhöhte Brustdichte, Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Ernährung, Unter- oder auch Übergewicht (besonders Adipositas), Diabetes Mellitus Typ 2, Bewegungsmangel, und endokrine Faktoren [1-4]. Umwelteinflüsse, wie Strahlenexposition der Brust oder berufliche Expositionen, können auch Brustkrebs verursachen [1, 3]. Darüber hinaus wird das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, durch bestimmte genetische Faktoren (familiäre Belastung im Allgemeinen als auch Keimbahnmutationen im Speziellen) erhöht.

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor bei Frauen mit einem Lebenszeiterkrankungsrisiko von 12,8%; bei Männern ist diese Tumorart sehr selten (0,1%) [2, 3]. Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden existieren in Bezug auf die Rate der Neuerkrankungen auch altersspezifische Unterschiede. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64,3 Jahren für Frauen und bei 69,9 Jahren für Männer (Abbildung 1) [3, 5].

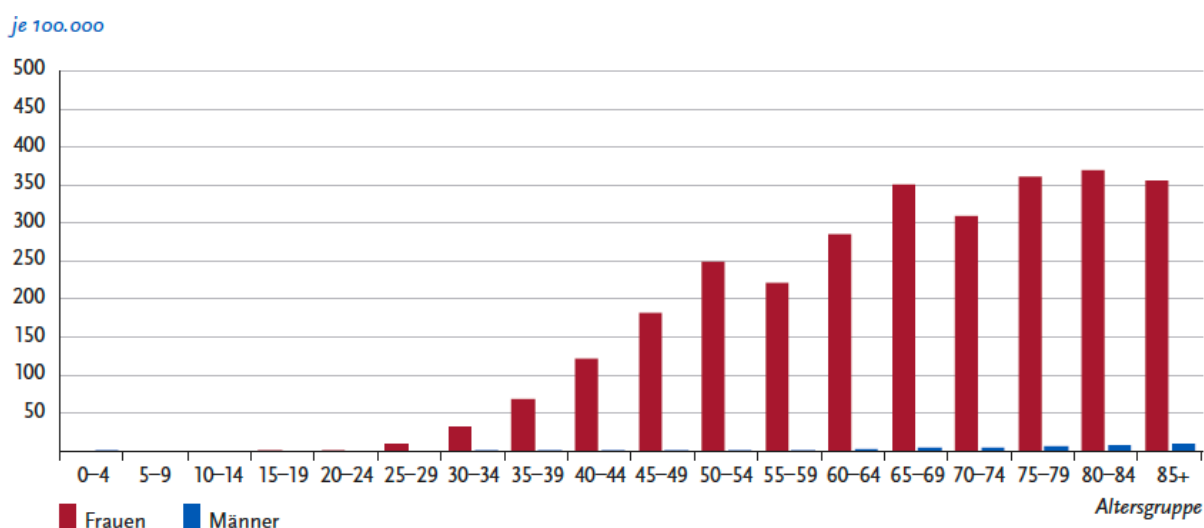


Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten für Brustkrebs (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland zwischen 2017-2018 [3].

### *Brustkrebs im Frühstadium*

Die Stadieneinteilung bzw. Klassifikation von Brustkrebs erfolgt auf Basis der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC)-Kriterien und der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation und berücksichtigt Tumorgroße (Größe und Ausbreitung des Primärtumors), Befall der Lymphknoten (Fehlen oder Vorhandensein von regionär oder benachbarten Lymphknotenmetastasen) und Fernmetastasierung [1, 6]. Die Einstufung im TNM-System ermöglicht es, die Erkrankung in Stadien von 0-4 zu unterteilen [2]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate über alle Stadien liegt für Frauen bei 88% und für Männer bei 84% [3].

Olaparib wird für die Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium angewendet. Als Frühstadium werden Brustkrebserkrankungen bezeichnet, bei denen eine realistische Chance auf eine kurative Behandlung, d. h. auf eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes und einer damit verbundenen Heilung besteht. Dieses umfasst Tumoren, die sich nicht oder höchstens bis zu den umliegenden Lymphknoten, über das Brustgewebe hinaus ausgebreitet haben (lokoregionale Erkrankung), und somit operativ vollständig entfernt werden können. In den gebräuchlichen UICC- und TNM Klassifikationen entspricht dies den kurativ therapierbaren UICC Stadien I bis III.

Im Frühstadium wird das klinische Bild durch die lokale Symptomatik der betroffenen Brust bestimmt, wie z. B. Hautveränderungen, Einziehung der Haut, Veränderung der Kontur, Asymmetrie der Brust oder tastbare Knoten. Bei Krankheitsfortschritt nimmt die Krankheitslast signifikant zu. In fortgeschrittenen Stadien zeigen sich neben Allgemeinsymptomen wie Gewichtsabnahme oder Leistungsminderung auch Symptome, die ggf. durch eine Metastasierung bedingt sind, beispielsweise Knochenschmerzen, Husten oder Dyspnoe, Ikterus und Leberinsuffizienz oder neurologische Symptome [4, 7].

Nach der Erstdiagnose bestimmt die Einschätzung des prognostischen Risikos wesentlich die weitere Behandlung. Neben **immunhistochemischen und molekularen** Eigenschaften des Tumorgewebes sowie **genetischen Faktoren** stellen auch **klinisch-pathologische Kriterien** entscheidende prognostische und therapeutische Marker dar, die auch für eine mögliche Indikationsstellung für Olaparib entscheidend sind. Entsprechend des Anwendungsgebiets werden nur erwachsene Patient:innen mit Keimbahn-*BRCA*-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, adjuvant mit Olaparib therapiert.

### **Immunhistochemische bzw. molekulare Subtypen im Mammakarzinom**

Immunhistochemische Klassifikationsmöglichkeiten umfassen den histopathologischen Entartungsgrad (*Grading*), den Hormonrezeptor-Status (HR-Status: Östrogen- sowie Progesteronrezeptor), der *Human epidermal growth factor receptor-2-* (HER2-) Status sowie des nukleären Proliferationsmarkers Ki67. Durch Bewertung des HR- sowie HER2-Status und der Expression des Proliferationsmarkers Ki67 können immunhistochemische Subtypen des Mammakarzinoms unterschieden werden, welche mit den unterschiedlichen molekularen Subtypen assoziiert sind (Luminal A, Luminal B, basal-like, HER2-enriched) [2, 4, 8, 9].

Patient:innen, die im Tumorgewebe HER2 exprimieren, werden als HER2-positiv bezeichnet und können auf der Grundlage der Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-Expression weiter klassifiziert werden (HER2-positiv/HR-negativ oder HER2-positiv/HR-positiv). Das Vorliegen einer HR- oder HER2-Expression ermöglicht den Einsatz von Behandlungen, die auf diese Expressionsprofile abzielen, einschließlich endokriner Therapien und Anti-HER2-Behandlungen. Bei Fehlen oder nur geringer Expression der beiden Hormonrezeptoren sowie dem HER2-Rezeptor spricht man von dreifach negativem Brustkrebs (*triple negative breast cancer*, TNBC). Dreifach negative Tumoren haben den aggressivsten klinischen Verlauf, mit hohem Risiko für Auftreten eines Frührezidivs. Weder eine endokrine noch die anti-HER2-Therapie sind in diesem Fall wirksam, und eine (neo-)adjuvante Chemotherapie ist regelhaft indiziert [10]. Liegen entsprechende klinisch-pathologische oder genetische Risikofaktoren vor, kann das Rezidivrisiko jedoch auch bei anderen Subtypen, beispielsweise HR-positiv/HER2-negativen Tumoren, substantiell erhöht sein [2, 4].

### **BRCA1/2-Status als ein entscheidender genetischer Biomarker**

Beim Brustkrebs besteht in ca. 30% der Fälle ein familiärer Zusammenhang, der auf erbliche Faktoren zurückgeführt werden kann [11-13]. Solche Patient:innen mit einem erblichen Risiko erkranken in einem deutlich jüngeren Alter als Patientinnen mit einem sporadischen Brustkrebs [2]. Zu den erblichen Risikofaktoren gehören Genen gehören *BRCA1*, *BRCA2* und *PALB2*. Insbesondere der Nachweis einer Mutation im *BRCA1* oder *BRCA2* Gen ist mit einem direkten klinischen Nutzen verbunden, d. h. hat Auswirkungen auf das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen [4].

Bei ca. 5 bis 7% der Brustkrebspatient:innen liegen Keimbahnmutationen in den bekannten prädisponierenden Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* vor. Personen mit Funktionsverlustmutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen haben ein ca. 60%iges Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. Bei Patient:innen mit einer betroffenen Brust beträgt das Risiko eines Befalls der kontralateralen Brust je nach Lebensalter und Mutation bis zu 40%. Nicht nur ist das Erkrankungsrisiko bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen generell erhöht, die Brustkrebserkrankung tritt auch rund 20 Jahre früher und somit in einem deutlich jüngeren Lebensalter auf als bei Patient:innen ohne nachweisbare *BRCA1/2*-Mutation [2, 11, 12, 14-16].

Etwa 70% der Patient:innen mit *BRCA1* Mutation sowie etwa 20% der Patient:innen mit *BRCA2* Mutation werden mit prognostisch ungünstigen dreifach negativen Tumoren (TNBC) vorstellig. Bei *BRCA2*-positiven Patient:innen ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass ein HR-positiver Tumor vorliegt. Umgekehrt treten *BRCA1/2*-Mutationen bei bis zu 23% der Patient:innen mit einem TNBC und zu 5% bei HR-positivem Brustkrebs auf [17].

### **Klinisch-pathologische Risikofaktoren**

Neben der genetischen und immunhistochemischen/molekularen Typisierung tragen klinisch-pathologische Faktoren zur Risikoeinschätzung und Therapieplanung bei [2].

Zur individuellen Risikoeinschätzung werden in der klinischen Praxis die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus, das Alter, Komorbiditäten, der Menopausenstatus, der ggf. histologisch nachgewiesene Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße (L1, V1) sowie der Resektionsstatus

(R0/R1) und das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie herangezogen [2, 4]. Innerhalb der Population der Patient:innen mit prognostisch ungünstigem TNBC, haben insbesondere Patient:innen mit großem Primärtumor und/oder einem positivem Nodalstatus, d. h. mit einem Lymphknotenbefall durch die Brustkrebserkrankung, eine deutlich schlechtere Prognose, und damit ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko, als ein vergleichbares Kollektiv mit kleineren Tumoren und/oder Nodal-negativer Erkrankung [18-21]. Dies trifft auch für HR-positiv/HER2-negativ Patient:innen mit multiplen positiven Lymphknoten zu, die trotz zusätzlicher adjuvanter endokriner Therapie nach Abschluss der Chemotherapie ein vergleichbar hohes Rezidivrisiko wie Patient:innen mit TNBC haben [22-25].

Eine besondere Bedeutung kommt außerdem dem Ansprechen nach neoadjuvanter Chemotherapie zu, wobei zwischen erfolgreicher pathologischer Komplettremission (*pathological complete response*, pCR) und nicht vollständiger Komplettremission (non-pCR) unterschieden wird. Die pCR bezeichnet die Abwesenheit von Tumorzellen im resezierten Brustgewebe und/ oder den Lymphknoten [26]. TNBC-Patient:innen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, zeigten bei Erreichen der pCR ein signifikant geringeres Rezidivrisiko als Patient:innen mit einer non-pCR [7, 27, 28]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Prognose von HR-positiven Patient:innen, die mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, auch mit dem biologischen Subtyp des Tumors und dem Ausmaß der Erkrankung bei Diagnose zusammenhängt, was in der traditionellen pathologischen Stadieneinteilung allerdings nicht berücksichtigt wird [29]. Die Kombination mehrerer Parameter, beispielsweise anhand des validierten *CPS&EG-Staging-Systems* [29-31], stellt deshalb einen vielversprechenden Ansatz zur besseren Evaluation der Prognose nach neoadjuvanter Therapie dar, der zunehmend in nationalen und internationalen Leitlinien [4, 9] und klinischen Studien [32] Eingang und Anwendung findet.

Derzeit existiert jedoch kein einheitlicher Algorithmus, der diese klinisch-pathologischen Faktoren zur Einschätzung des Rezidivrisikos integriert. Eine abschließende individuelle Risikobeurteilung anhand dieser Faktoren erfolgt durch die behandelnden Ärzt:in bzw. einer interdisziplinäre Tumorkonferenz [2]. Im Einklang mit der vorliegenden Evidenz und der klinischen Praxis wurde ein hohes Rezidivrisiko in der pivotalen Zulassungsstudie OlympiA anhand von Tumorgröße, Nodalstatus, molekularen Markern, pCR-Status und der Kombination mehrerer klinischer Parameter (in der Studie umgesetzt durch das validierte *CPS&EG-Staging-System*) abgebildet [32].

Zusammengefasst handelt es sich bei den Patient:innen in der Zielpopulation vorwiegend um junge Frauen mit einer Brustkrebserkrankung im Frühstadium mit einem prognostisch ungünstigen Tumor mit hohem Rezidivrisiko. Da die Diagnose im Frühstadium erfolgte und eine kurativ intendierte Behandlung angezeigt ist, können die Patient:innen bei erfolgreicher Therapie von einer dauerhaften Heilung ausgehen. Manifestiert sich das hohe prognostische Risiko nach der initialen Behandlung jedoch durch Auftreten eines Rezidivs, bedeutet dies in der Regel den Übergang von einer kurativen in eine palliative Therapiesituation, mit deutlich schlechterer Prognose und signifikant erhöhter Krankheitslast.

### 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.*

*Gegenwärtige Therapie des frühen Brustkrebses und therapeutischer Bedarf für Patient:innen mit BRCA1/2-mutiertem HER2-negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko*

Bei der Behandlung von lokoregional begrenztem Brustkrebs wird ein multimodaler und interdisziplinärer Ansatz aus Operation – brusterhaltender Therapie (Lumpektomie) oder Entfernung des Brustgewebes (Mastektomie) – sowie ggf. Strahlentherapie und medikamentöser Therapie verfolgt. Dabei ist das Ziel der Therapie die Heilung [2, 8].

Neben Olaparib im hier neu zugelassenen Anwendungsgebiet stehen noch keine für Patient:innen mit BRCA1/2-Mutation zielgerichtete Therapieoptionen in der Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium zur Verfügung. Die gegenwärtige Therapieplanung des Mammakarzinoms berücksichtigt gegenwärtig neben dem Erkrankungsstadium auch Alter, Komorbiditäten, HER2-Status, HR-Status, Menopausenstatus und Präferenzen der Patient:in [2, 7, 33]. Im Frühstadium der Krankheit erfolgt eine (neo-)adjuvante Systemtherapie ungeachtet des BRCA1/2-Mutationstatus [2, 8]. Die individuelle Therapieplanung findet im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz statt. Wird dabei die Indikation zu einer Chemotherapie gestellt, so sollte die neoadjuvante Applikation, in Form einer Systemtherapie vor der Operation des Tumors (Lumpektomie oder Mastektomie) gegenüber der äquivalenten adjuvanten Chemotherapie nach der OP bevorzugt werden. Unter anderem zeigen das Vorliegen eines TNBC ab einer Tumorgroße von >5 mm sowie ein höheres Tumorstadium (insbesondere T3/T4) und/oder betroffene Lymphknoten (Nodalpositivität) die Notwendigkeit einer Chemotherapie an[4].

Das Ziel einer neoadjuvanten Systemtherapie ist die Verkleinerung des Tumors, um die Operabilität zu verbessern und den Operationserfolg zu gewährleisten. Die postoperative Morbidität wird gesenkt und eine Brusterhaltung häufiger erreicht. Darüber hinaus kann der Behandlungserfolg frühzeitig in einer in-vivo Sensitivitätstestung gezeigt werden. Mittels Palpation und auch Bildgebung kann das Ansprechen des Tumors verfolgt und somit die adäquate Auswahl des Therapieschemas bestätigt werden. Des Weiteren erfolgt ein Zeitgewinn für die Durchführung der genetischen Testung bei entsprechender Indikation und für die Beratung vor einer onkoplastischen Operation. Das therapeutische Ziel der neoadjuvanten Therapie ist das Erreichen der pCR, welche mit einer günstigeren Prognose für die Patient:in assoziiert ist [2, 27, 28]. Das Vorliegen einer pCR bedeutet, dass bei der Operation nach abgeschlossener neoadjuvanter Therapie in der histopathologischen Untersuchung des Operationspräparates keine vitalen Tumorzellen nachweisbar sind. Durch das Erreichen bzw. Nichterreichen der pCR ist außerdem eine Individualisierung der post-neoadjuvanten Therapien möglich. Wenn nach neoadjuvanter Therapie im entfernten Gewebe noch vitale Tumorzellen nachgewiesen werden, kann die damit einhergehende schlechtere Prognose durch das Angebot einer post-neoadjuvanten/adjuvanten Therapie verbessert werden [2, 4].



Bei der systemischen adjuvanten Therapie werden im Anschluss an die Tumorresektion möglicherweise vorhandene Mikrometastasen pharmakologisch behandelt, um dadurch die Chance auf eine dauerhafte Heilung zu erhöhen [2]. Die adjuvante Therapie wird eingesetzt, wenn die Indikation zur neoadjuvanten Therapie verpasst wurde, bzw. zunächst nicht gegeben war und sich aufgrund des Operationsergebnisses neue ungünstige prognostische Faktoren ergeben, wie z. B. ein Lymphknotenbefall, der zuvor nicht erkannt worden war.

Eine (neo-)adjuvante Chemotherapie bestehend aus Taxanen, Alkylanzien und Anthrazyklinen wird basierend auf einer individuellen Risikoabschätzung empfohlen [2, 7, 8]. Bei Patient:innen mit prognostisch ungünstiger Diagnosestellung, wie beispielsweise der Diagnose eines TNBC, empfehlen die deutschen Leitlinien ergänzend eine Platin-haltige Therapie [2, 8]. Im Falle einer Brusterhaltung oder bei Brustentfernung mit betroffenen Lymphknoten wird im Anschluss eine adjuvante Strahlentherapie angewendet. Dieses gilt neben dem TNBC auch für HR-positiv/HER2-negative Patient:innen.

#### *Therapeutischer Bedarf in der Zielpopulation*

Trotz dieses multimodalen, kurativen Therapieansatzes haben bestimmte Gruppen von Patient:innen eine vergleichsweise ungünstige Prognose und ein erhöhtes Risiko, im weiteren Verlauf Rezidiv und in der Folge einen brustkrebsbedingten Tod zu erleiden. Dieses Risiko ist besonders ausgeprägt bei Patient:innen mit Mutation in den Hochrisikogenen *BRCA1* und/oder *2*, da diese einerseits gehäuft mit einem TNBC, und andererseits mit einem jüngeren Alter und mit einem aggressiveren Wachstum (z.B. höheres *Grading*/höheres *Ki67*-Werte) verbunden ist [2, 11, 12, 14-16]. Ist zudem die neoadjuvante Therapie nicht ausreichend wirksam oder liegen bereits zu Beginn der adjuvanten Chemotherapie klinisch-pathologische Risikofaktoren vor, ist das Risiko gegebenenfalls zusätzlich erhöht [22-25]. Beispielsweise wurde bei Patient:innen mit *BRCA*-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs in frühen Krankheitsstadien und mit erhöhtem Rezidivrisiko in der OlympiA-Studie im Verlauf von 3 Jahren bei 22,1% der Teilnehmer:innen im Placeboarm ein erneutes invasives Zellwachstum festgestellt (*invasive disease*), bei 19,6% handelte es sich dabei um Fernmetastasierungen (*distant disease*) [32].

Das Auftreten eines Rezidivs, insbesondere eines Fernrezidivs, stellt ein Scheitern des kurativen Therapieversuchs dar und geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher [34, 35]. 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 besonderem Maße beeinträchtigt: sie erfahren im Vergleich zu älteren Patient:innen eine höhere Symptomlast [36] und stärkere Einschränkungen in ihren persönlichen Beziehungen [37], ihre Sorgen bezüglich ihres Familienlebens und ihrer Fruchtbarkeit wiegen schwerer [38] und Einschränkungen in Bezug auf ihr Arbeitsleben sind häufiger als bei älteren Patient:innen [39]. Insgesamt führt dies zu einer messbar stärkeren Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität [36].

Mit dem Auftreten eines Rezidivs ist typischerweise der Übergang in ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung verbunden, welches palliativ therapiert wird. Bei konventioneller Behandlung liegt

die 5-Jahres-Überlebensrate ab erster Progression noch bei etwa 50% beim Lokalrezidiv [35], fällt bei Metastasierung jedoch auf etwa 30% bei HR-positiven/HER2-negativen Tumoren und auf lediglich 12% bei TNBC [34]. Im Stadium IV liegt die mediane Überlebensdauer bei lediglich 2-3 Jahren bei HR-positiven/HER2-negativen Tumoren bzw. bei nur etwa 17 Monaten bei TNBC [34]. Entsprechend sind die Therapieziele im fortgeschrittenen Stadium palliativ und umfassen die Verlängerung der Überlebenszeit, die Minimierung tumorbedingter Symptome und den Erhalt der Lebensqualität [2, 7, 8]. Eine Heilung kann in der Regel nicht mehr erzielt werden.

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

#### *Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation durch Olaparib*

- Erste für Patient:innen mit *BRCA1/2*-Mutation zugelassene zielgerichtete Therapieoption zur adjuvanten Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium mit einem aggressiven Krankheitsbild und hohem Rezidivrisiko
- Verbesserung der Chance auf eine dauerhafte Heilung durch Verhinderung von Rezidiven in einem insbesondere jungen Patientenkollektiv
- Eine zeitlich begrenzte adjuvante Therapie mit einem gut einstellbaren Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität und einer Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über einen langen Zeitraum

### **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.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Olaparib zugelassen zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Keimbahn-*BRCA*-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden.

Für diese spezifische Patientengruppe liegen keine aussagekräftigen publizierten epidemiologischen Daten für Deutschland vor. Die Bestimmung der epidemiologischen Kennzahlen und der Größe der Zielpopulation erfolgt deshalb in einem epidemiologischen Modell nach folgenden Schritten:

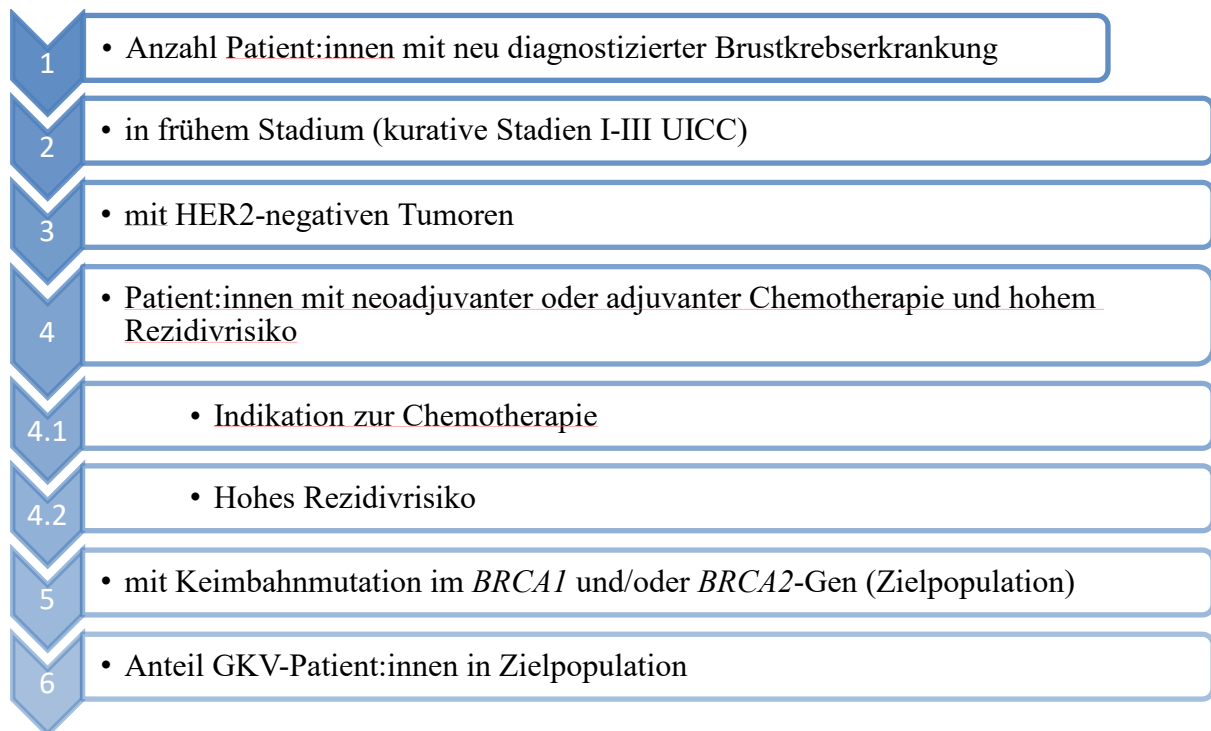


Abbildung 2: Epidemiologisches Modell zur Ableitung der Größe der Zielpopulation

#### *Schritt 1: Brustkrebsinzidenz insgesamt*

Entsprechend der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut werden für das Jahr 2022 in Deutschland 67.570 neue Krebserkrankungen unter Beteiligung der Brustdrüse (ICD10 C50) erwartet. Unter diesen tritt der weit überwiegende Teil bei Frauen auf; nur 770, d. h. weniger als 1,5% der Fälle treten bei Männern auf [3].

#### *Schritt 2: Brustkrebs im Frühstadium*

Als Frühstadium werden Brustkrebserkrankungen bezeichnet, bei denen eine Chance auf eine kurative Behandlung, d. h. auf eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes und einer damit verbundenen Heilung besteht. Dies umfasst Tumoren, die sich nicht oder nur sehr begrenzt, und höchstens bis zu den umliegenden Lymphknoten über das Brustgewebe hinaus ausgebreitet haben (lokoregionale Erkrankung). In den gebräuchlichen UICC- und TNM Klassifikationen entspricht dies den kurativ therapierbaren UICC Stadien I bis III.

Für Deutschland liegen zum Anteil früher Tumorstadien Daten des Tumorregisters München vor. Im Zeitraum von 1998 bis 2020 wurden dort 56.209 Frauen mit Angabe des Erkrankungsstadiums neu

registriert. Davon waren bei Erstdiagnose 51.979 oder 92,47% ohne Fernmetastasen (Stadien pT1N0M0 bis pT4N+M0) [35]. Angewendet auf die erwartete Neuerkrankungsinzidenz bedeutet dies, dass im Jahr 2022 62.482 Brustkrebsneuerkrankungen in einem frühen Stadium auftreten.

Bei diesem Vorgehen sind auch Patient:innen im UICC-Stadium IIIc berücksichtigt, obwohl bei der Mehrzahl dieser Patient:innen eine Heilung unwahrscheinlich ist. Es ist deshalb von einer leichten Überschätzung der Population auszugehen.

### *Schritt 3: Patient:innen mit HER2-negativem Tumor*

Da Olaparib in der vorliegenden Indikation zur Anwendung bei Patient:innen mit HER2-negativem Tumor beschränkt ist, muss die Zielpopulation auf diesen Kreis eingeschränkt werden. Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) berichtet in seiner Bundesauswertung Mammachirurgie zum Erfassungsjahr 2020 bei Patient:innen mit invasivem Mammakarzinom (Primärtumor), abgeschlossener operativer Therapie sowie bekanntem HER2- und HR-Status eine HER2-Positivitätsrate von 13,4% [40]. Demnach waren 86,6% der Tumoren HER2-negativ. Daraus folgt eine Populationsgröße von 54.109 Patient:innen mit HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium.

### *Schritt 4: Patient:innen mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie und hohem Rezidivrisiko*

Weitere Voraussetzungen zur Anwendung von Olaparib umfassen eine vorausgegangene neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie sowie das Vorliegen eines hohen Rezidivrisikos. Grundsätzliche Kriterien zur Beurteilung des individuellen Rezidivrisikos anhand von immunhistochemischen und klinisch-pathologischen Faktoren sind in Abschnitt 3.2.1 beschrieben (die Abbildung des genetischen Risikos, dem Vorliegen einer *BRCA1/2*-Mutation, folgt in Schritt 5).

Da jedoch im klinischen Alltag kein einheitlicher, auf alle Patient:innen anwendbarer Algorithmus zur Identifikation von Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko existiert und dazu auch keine epidemiologischen Studien vorliegen, wurden die Kriterien zur Berechnung der Zielpopulation im Einklang mit den Leitlinien, der vorhandenen Evidenz und in Anlehnung an die OlympiA-Studie gewählt. Die wesentlichen Faktoren umfassen den Erhalt einer Chemotherapie, Art der Chemotherapie (neoadjuvant vs. adjuvant), Tumorgöße, Befall der Lymphknoten und Remissionsstatus nach neoadjuvanter Chemotherapie (pCR vs non-pCR).

In **Schritt 4.1** wird dazu der Anteil der Patient:innen mit Indikation zur Chemotherapie ermittelt. Klassische Indikationen für eine Chemotherapie sind dabei unter anderem das Vorliegen eines TNBC ab einer Tumorgöße von >5 mm (Stadium T1b), sowie bei HR-positiven Patient:innen ein höheres Tumorstadium (insbesondere T3/T4) und/oder die Nodalpositivität [4]. Da zur Ermittlung dieses Anteils keine direkten Zahlen vorliegen, wurde zur Selektion der Patient:innen mit Indikationsstellung für eine Chemotherapie (auch in Anlehnung zu vorherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung [41]) vereinfacht TNBC-Patient:innen mit Tumoren ab dem Stadium T1b sowie für HR-positiven Patient:innen im Stadium T3/T4 und/oder positivem Lymphknotenstatus berücksichtigt. Basierend auf Daten des Qualitätssicherungs (QS)-Mamma Registers der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. wurde dazu unterstützend angenommen, dass

35% aller HER2-negativen Patient:innen auch HR-negativ (d. h. dreifach negativ) sind und folglich 65% der HER2-negativen Patient:innen HR-positiv[4]. Eine Auswertung des Tumorregisters München zeigt das Krankheitsbild für 61.423 Patientinnen mit Mammakarzinom detailliert nach pT- und pN-Kategorie aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020. Aus den Daten geht hervor, dass sich 85,1% der Patientinnen mit negativem HR-Status sowie 32,7% der Patientinnen mit positivem HR-Status bei Diagnose in den oben genannten Stadien der Erkrankung befinden [35]. Kombiniert ist somit von 27.617 (51,0%) Patient:innen mit Indikationsstellung zur Chemotherapie zu rechnen (16.116 Patient:innen mit TNBC sowie 11.501 Patient:innen mit HER2-/HR-positiven Tumoren). Da nicht alle Patient:innen mit Indikationsstellung zur Chemotherapie diese auch bekommen werden ist bei dieser Vorgehensweise von einer gewissen Überschätzung auszugehen.

In **Schritt 4.2** wird zusätzlich nach neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie unterschieden, und weitere klinisch-pathologische Risikofaktoren zur Abbildung des hohen Rezidivrisikos herangezogen. Laut Analyse des QS-Mamma Registers der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. wurden im Jahr 2020 85,1% der TNBC Patient:innen neoadjuvant behandelt und entsprechend 14,9% adjuvant. Im Kollektiv der HER2-negativen/HR-positiven Patient:innen wurden 44,2% neoadjuvant behandelt und 55,8% adjuvant [42]. Als Hochrisikodefinitionen wurden die in der Zulassungsstudie OlympiA zugrunde liegende Kombination von Risikofaktoren herangezogen und zur Berechnung der Populationsanteile eine Kombination von Quellen in Annäherung verwendet:

- **Schritt 4.2-A:** Patient:innen mit neoadjuvanter Chemotherapie. Es wird von einem hohen Rezidivrisiko ausgegangen, wenn Patient:innen die klinische Komplettremission nach der Chemotherapie nicht erreicht haben (Status non-pCR). Dies trifft in der Literatur auf 50% (speziell bei Patient:innen mit *gBRCA*-Mutation) bis 67,4% (Patient:innen mit TNBC) bzw. 90,7% (Patient:innen mit HER2-negativen/HR-positiven Tumoren) zu [43, 44]. Patient:innen mit HR-positiven/HER2-negativen Tumoren müssen gemäß Zulassungsstudie zudem einen CPS&EG-Score  $\geq 3$  aufweisen. Mangels dezidierter Daten für entsprechende Population in der deutschen Versorgungsrealität wird behelfsmäßig die Validierungsstudie von Marmé et al. herangezogen, in der 23,8% der HR-positiven/HER2-negativen Patient:innen einen Score  $\geq 3$  aufwiesen [45].
- **Schritt 4.2-B:** Patient:innen mit adjuvanter Chemotherapie. Bei TNBC Patient:innen wird von einem hohen Rezidivrisiko ausgegangen, wenn entweder einen Befall ipsilateralen axillären Lymphknoten (Stadium  $N \geq 1$ ) oder ein Tumor mit Mindestgröße von 2 cm im größten Durchmesser vorlag (Stadium  $T \geq 2$ ). Bei Patient:innen mit HR-positivem Tumor galt das Stadium  $N \geq 2$  als Hochrisikofaktor. Bei 65,7% der adjuvant behandelten TNBC Patient:innen lag  $N \geq 1$  oder  $T \geq 2$  vor und 14,5% der adjuvant behandelten HR-positiven Patient:innen hatten  $N \geq 2$  [42].

Da in der klinischen Praxis bislang kein einheitlicher Algorithmus zur Bewertung des Rezidivrisikos verwendet wird, besteht eine gewisse Unsicherheit in der Abschätzung der Population mit erhöhtem Risiko; es könnte sowohl eine leichte Über- als auch Unterschätzung vorliegen.

Insgesamt sind im Jahr 2022 zwischen 9.971 bis 12.850 Patient:innen mit HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium, (neo-)adjuvanter Chemotherapie und hohem Rezidivrisiko zu erwarten.

*Schritt 5: Patient:innen mit Mutation im BRCA1 und/oder BRCA2-Gen*

In einem letzten Schritt wurde die Population auf Patient:innen mit Keimbahnmutation im *BRCA1* oder *BRCA2*-Gen eingeschränkt. Diese Mutationen sind seit einiger Zeit als prädisponierende *Genloci* für Brustkrebs und andere Tumorerkrankungen bekannt und der Nachweis einer solchen Mutation ist Voraussetzung zur Indikationsstellung zur Behandlung mit Olaparib.

Es existieren zahlreiche Studien, die die Assoziation zwischen Mutationen in diesen Genen und dem Auftreten von Brustkrebs beschreiben. Viele dieser Studien sind jedoch durch die Betrachtung von selektierten Kohorten (familiäre Vorbelastung oder bestimmte molekulare Subtypen) charakterisiert und ihre Ergebnisse zur Prävalenz dieser Mutationen muss immer im Kontext der untersuchten Population betrachtet werden. In zwei aktuellen Studien wurde die Häufigkeit von Mutationen in den *BRCA*-Genen in Populationen von Brustkrebspatient:innen im Allgemeinen und mit TNBC untersucht. Fasching et al. ermittelten in einem Register von Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs eine Prävalenz von insgesamt 4,3% von Mutationen in den *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genen [46]. In einer Analyse von 1.463 Patient:innen mit TNBC wurde eine etwas höhere Prävalenz von 6,49% festgestellt [47]. Diese Anteile wurden der Berechnung der zu erwarteten Zielpopulation von Olaparib zugrunde gelegt.

Wendet man diese Anteile auf die Berechnung der Zielpopulation an, ist mit einer jährlichen Inzidenz von insgesamt 613 - 790 Patient:innen zu rechnen. Die Berechnungsschritte des epidemiologischen Modells sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst [48].

Tabelle 3-1: Epidemiologisches Modell zur Berechnung der Zielpopulation – zusammenfassende Darstellung

Schritt	Bezeichnung der Population		Details	Faktor(en)	Anzahl der Patienten in der Population	Quellen
1	Diagnosen Brustkrebs/Jahr		-	-	67.570	[3]
2	davon im Frühstadium		UICC I-III	92,5%	62.482	[35]
3	davon HER2-negativ		-	86,6%	54.109	[40]
4.1	Indikation zur CT	TNBC <sup>1</sup>	ab T1b	85,1%	16.116	[35, 42]
		HER2-/HR <sup>+</sup>	T3/T4 oder N <sup>+</sup>	32,7%	11.501	[35, 42]
4.2-A	aus (4.1) mit hohem Risiko, Neoadjuvanz	TNBC	Anteil neoadj. Non-pCR	85,1% 50,0-67,4%	6.858-9.244	[43, 44]
		HER2-/HR <sup>+</sup>	Anteil neoadj. Non-pCR CPS&EG $\geq$ 3	44,2% 50,0-90,7% 23,8%	605-1.097	[45]
4.2-B	aus (4.1) mit hohem Risiko, Adjuvanz	TNBC	Anteil adj. N $\geq$ 1 oder T $\geq$ 2	14,9% 65,7%	1.578	[42]
		HER2-/HR <sup>+</sup>	Anteil adj. N $\geq$ 2	55,8% 14,5%	931	[42]
4	mit Indikation zur Chemotherapie und hohem Risiko gesamt		-	-	9.971-12.850	
5	davon mit BRCA1/2-Mutation	TNBC	-	6,49%	547-702	[46, 47]
		HER2-/HR <sup>+</sup>	-	4,3%	66-87	
<b>gesamte Zielpopulation</b>			-	-	<b>613-790</b>	
<b>davon GKV-Versicherte</b>			-	<b>87,17%</b>	<b>535-688</b>	[49, 50]
<p><sup>1</sup> Basierend auf Daten des QS-Mamma Registers wurde unterstützend angenommen, dass 35% aller HER2-negativen Patient:innen auch HR-negativ sind und folglich 65% der HER2-negativen Patient:innen HR-positiv [42].</p> <p>CT: Chemotherapie, TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs, HR: Hormonrezeptor, HER2: Humaner endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2, pCR: Pathologische Komplettremission, CPS&amp;EG: Risikoscore basierend auf klinischem und pathologischem Stadium, Östrogenrezeptorstatus und Grading</p>						

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.

Die Zahl der Brustkrebsneudiagnosen hat sich seit 2008 leicht rückläufig entwickelt (-0,84% pro Jahr, Abbildung 3 [51]). Basierend auf der Annahme, dass dieser Trend sich fortsetzt und dass die weiteren Faktoren zur Abschätzung der Zielpopulation von Olaparib stabil bleiben, wird auch für die Größe der Zielpopulation ein leicht rückläufiger Trend für die nächsten Jahre erwartet (Tabelle 3-2).

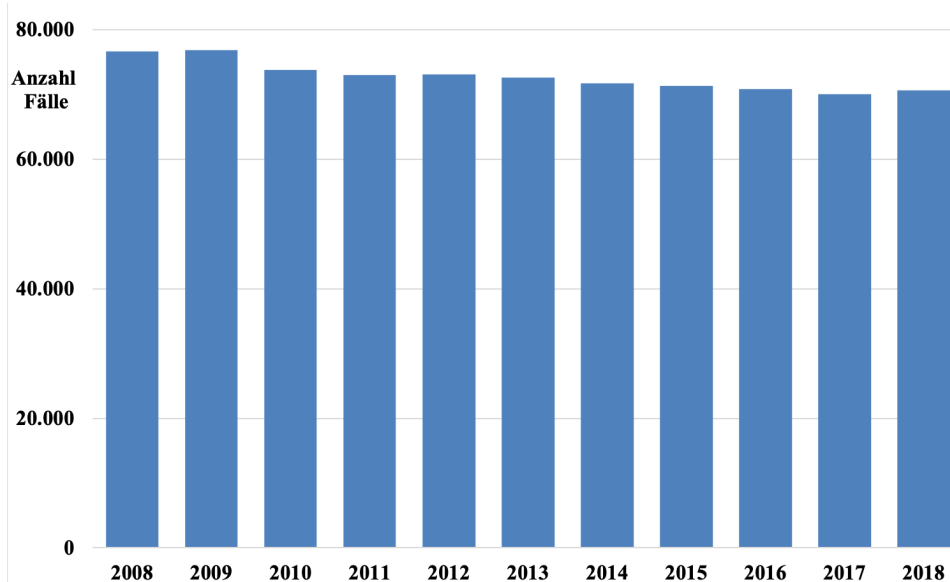


Abbildung 3: Entwicklung der Brustkrebsinzidenz (ICD10 C50) in Deutschland in den Jahren von 2008 bis 2018 [51]

Die Abschätzung der zukünftigen Entwicklung der Zielpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet. So bleibt u. a. unklar, inwieweit sich die Testraten zur Bestimmung pathologischer Mutationen in den *BRCA*-Genen durch die Verfügbarkeit einer zielgerichteten Therapie möglicherweise erhöhen und im Zuge dessen die *BRCA1/2*-Diagnoseprävalenzen steigen werden.

Tabelle 3-2: Erwartete Entwicklung der Brustkrebsneudiagnosen und der Zielpopulation für die Jahre 2022 bis 2027

Jahr	Erwartete Brustkrebsneudiagnosen	Erwartete Entwicklung der Zielpopulation
2022	67.570	613 – 790
2023	66.359	608 – 783
2024	65.714	603 – 777
2025	65.070	598 – 770
2026	64.426	593 – 764
2027	63.781	588 – 757



### 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Olaparib	613 – 790	535 – 688

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.

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung dargestellt und die Zielpopulation von Olaparib bei Patienten mit *BRCAl/2*-Mutation, die einen HER2-negativen, Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, berechnet. Daraus ergibt sich für das Jahr 2022 eine erwartete Prävalenz von 613 – 790 Patient:innen.

Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Für die Berechnung wurde die aktuellste Angabe des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl der Versicherten in der GKV verwendet. Im Februar 2022 waren 72.591.887 Mitglieder und mitversicherte Angehörige in gesetzlich versichert [49]. Weiterhin wurde die Angabe zur Einwohnerzahl in Deutschland im November 2021 basierend auf den statistischen Wochenberichten des Statistischen Bundesamtes herangezogen, die sich zu diesem Zeitpunkt auf 83.274.000 Einwohner belief [50]. Daraus berechnen sich ein GKV-Anteil von 87,17% und somit ein Anteil von 535 – 688 GKV-Versicherten innerhalb der Zielpopulation von Olaparib.

### 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	Gesamte Zielpopulation	beträchtlich	535 – 688

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 Olaparib bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit *BRCA*-mutiertem, HER2-negativem, Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko ergab die Auswertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Resultate der OlympiA Studie in Modul 4A des vorliegenden Dossiers in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ohne Einschränkung.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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 Quelle für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde primär die aktuelle „interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ als auch die Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V. zur Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome (Version 2022.1D; <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>, abgerufen Mai 2022) herangezogen. Zusätzlich wurden Angaben aus weiteren nationalen und internationalen Leitlinien sowie Fachpublikationen verwendet, die in einer orientierenden (nicht-systematischen) Suche identifiziert wurden.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der geschätzten Vorausberechnung für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland 2017/2018“ und einer Datenbankabfrage beim ZfKD. Für die Ableitung der Zielpopulation wurden Daten einer Zentrumsbefragung von gynäkologischen und onkologischen Facheinrichtungen in Deutschland der Kommission Mamma der AGO e.V. verwendet. Weiterhin wurden mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zur Brustkrebserkrankung herangezogen. Für die Bestimmung der Anzahl der GKV-Patient:innen innerhalb der Zielpopulation wurden Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit zu Mitgliedern, mitversicherten Angehörigen und Krankenstand des Jahres 2022 herangezogen sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland zum November 2021.

### **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. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V, et al. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli FA, Devilee P, (Hrsg.). World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Version 4.4 ,2021, AWMF Registernummer: 032-045OL.

2021. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. [Zugriff am: 16.11.2021]
3. Robert-Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/18, C50 Brustdrüse. 2021:86-9.
  4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Gesamtdatei. 2022. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/AGO\\_2022D\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf). [Zugriff am: 14.05.2022]
  5. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
  6. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. Breast Tumours. In: O’Sullivan B, Mason M, Asamura H, Lee A, Van Excken E, Denny L, et al., (Hrsg.). TNM classification of malignant tumours. 8. Auflage. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
  7. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. 2018. ICD-10: C50.0 - 50.9. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 02.05.2019]
  8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(10):1674.
  9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practise Guidelines in Oncology - Breast Cancer. 2022. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). [Zugriff am: 20.01.2022]
  10. Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, Saini KS, Viale G, Loi S, et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2012;30(15):1879-87.
  11. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. 2003;72(5):1117-30.
  12. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. Hum Genet. 2008;124(1):31-42.
  13. Goldberg JI, Borgen PI. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. Expert Rev Anticancer Ther. 2006;6(8):1205-14.
  14. Mavaddat N, Rebbeck TR, Lakhani SR, Easton DF, Antoniou AC. Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. Breast Cancer Res. 2010;12(3):R28.
  15. Aleskandarany M, Caracappa D, Nolan CC, Macmillan RD, Ellis IO, Rakha EA, et al. DNA damage response markers are differentially expressed in BRCA-mutated breast cancers. Breast Cancer Res Treat. 2015;150(1):81-90.
  16. Song Y, Barry WT, Seah DS, Tung NM, Garber JE, Lin NU. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. Cancer. 2020;126(2):271-80.
  17. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(1):134-47.

18. Bell R, Brown J, Parmar M, Toi M, Suter T, Steger GG, et al. Final efficacy and updated safety results of the randomized phase III BEATRICE trial evaluating adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative early breast cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(4):754-60.
19. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):933-42.
20. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
21. Urru SAM, Gallus S, Bosetti C, Moi T, Medda R, Sollai E, et al. Clinical and pathological factors influencing survival in a large cohort of triple-negative breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2018;18(1):56.
22. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987-98.
23. Mayer E. PALLAS: A randomized phase III trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR+/HER2- early breast cancer. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1142-S215.
24. O'Shaughnessy J, Johnston S, Harbeck N, Toi M, et al. Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio 2020.* S. 40.
25. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3197-204.
26. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796-804.
27. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
28. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology.* 2017;285(2):358-75.
29. Abdelsattar JM, Al-Hilli Z, Hoskin TL, Heins CN, Boughey JC. Validation of the CPS + EG Staging System for Disease-Specific Survival in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(10):3206-11.
30. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):246-52.
31. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM, et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1956-62.
32. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.

33. Wörmann B. Krebs Früherkennung in Deutschland 2014. Evidenz – Aktueller Stand – Perspektiven. 2014.
34. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*. 2017;34:122-30.
35. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild. 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_02\\_20210923\\_krank.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20210923_krank.pdf). [Zugriff am: 24.6.2022]
36. Hamer J, McDonald R, Zhang L, Verma S, Leahey A, Ecclestone C, et al. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):409-19.
37. Sanford SD, Zhao F, Salsman JM, Chang VT, Wagner LI, Fisch MJ. Symptom burden among young adults with breast or colorectal cancer. *Cancer*. 2014;120(15):2255-63.
38. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3322-30.
39. Tangka FKL, Subramanian S, Jones M, Edwards P, Hoover S, Flanigan T, et al. Young Breast Cancer Survivors: Employment Experience and Financial Well-Being Young Breast Cancer Survivors: Employment Experience and Financial Well-Being. Research Triangle Park (NC)2020.
40. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Mammachirurgie - Qualitätsindikatoren und Kennzahlen, Stand: 10.08.2021. 2021. Verfügbar unter: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/18n1mamma/QSKH\\_18n1-MAMMA\\_2020\\_BUAW\\_V01\\_2021-08-10.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/18n1mamma/QSKH_18n1-MAMMA_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf). [Zugriff am: 1.4.2022]
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20\\_AM-RL-XII\\_Pertuzumab\\_D-363\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf). [Zugriff am: 01.06.2022]
42. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2020 - Zusatzauswertung zum Kollektiv der Risikopatientinnen beim frühen HER2-negativen Mammakarzinom. on file. 2022.
43. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838-48.
44. Fasching PA, Loibl S, Hu C, Hart SN, Shimelis H, Moore R, et al. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GeparQuinto Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2281-7.
45. Marme F, Lederer B, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, et al. Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2016;53:65-74.
46. Fasching P, Hu C, Hart S, Polley E, Lee K, Gnanolivu R, et al. Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. *Cancer Research*. 2018;78(4\_Supplement):PD1-02-PD1-.
47. Hu C, Hart SN, Gnanolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(5):440-51.

48. AstraZeneca. Epidemiologisches Modell Brustkrebs im Frühstadium. 2022.
49. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-Februar 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 28. Februar 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Februar\\_2022\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2022_bf.pdf). [Zugriff am: 31.03.2022]
50. Destatis. Statistische Wochenberichte: Bevölkerung und Arbeit – Monatszahlen - 12. Kalenderwoche 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Statistische-Wochenberichte/wochenberichte-bevoelkerung-pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Statistische-Wochenberichte/wochenberichte-bevoelkerung-pdf.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 31.1.2022]
51. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten Datenbankabfrage Inzidenz Diagnose: Brustdrüse (C50) data on file. 2022.

### 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 der Tabelle 3-5 bis Tabelle 3-12 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Olaparib	Erwachsenen Patienten mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden <sup>a</sup>	Kontinuierlich: 2x täglich 2 Filmtabletten, für die Dauer von bis zu einem Jahr	365 Tage/Jahr	1 Tag/Behandlung
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsenen Patienten mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden <sup>a</sup>	nach Bedarf patientenindividuell		
<p>a: Die (neo-)adjuvante Chemotherapie und die Operation sollten abgeschlossen sein. Patient:innen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom sollten zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequentiell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <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>				

*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]. 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.

Die Zusammensetzung der 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 Patient:innen angepasst und können daher nicht quantifiziert werden.

Die tägliche empfohlene Dosis Olaparib ist 300 mg (zwei Tabletten à 150 mg) zweimal täglich, welches einer gesamten Tagesdosis von 600 mg entspricht. Die Behandlung wird für die Dauer von bis zu einem Jahr durchgeführt.

*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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Olaparib	Erwachsenen Patienten mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden	Täglich, kontinuierlich Für die Dauer von bis zu einem Jahr	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsenen Patienten mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden	nach Bedarf patientenindividuell	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. <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>			

### 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Olaparib	Erwachsenen Patienten mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden	365	600 mg (≙ 4 Tabl.) (2x täglich 2 Tabl. à 150 mg)	219.000 mg (≙1.460 Tabl.)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsenen Patienten mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden	0-365	nach Bedarf patienten-individuell	
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 (insgesamt 4 Tabletten), für die Dauer von bis zu einem Jahr [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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Olaparib	Lynparza® (AstraZeneca) 4.945,66 € (Packung mit 112 Tabletten à 150 mg)	4.664,73 € (4.945,66 €–279,16 €–1,77 €)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der Therapie wurde der Lauer-Taxe (Stand: 16. Mai 2022) entnommen. Die Kostenberechnung für Wirkstoffe, die nicht einem Festbetrag unterliegen, wird im Folgenden beispielhaft erklärt:

Der Preis für eine Packung (112 Filmtabletten, 150 mg) Lynparza<sup>®</sup> errechnet sich aus dem Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (4.945,66 €), abzüglich:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V  
7% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens: 279,16 €
- 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Olaparib	Erwachsenen Patienten mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden	-	-	-

*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.*

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

*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
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Olaparib	Erwachsenen Patienten mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden	Nicht zutreffend	-

### 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Olaparib	Erwachsenen Patienten 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 €	-	-	60.808,09 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsenen Patienten mit <i>gBRCA1/2</i> -mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden				Patientenindividuell unterschiedlich
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Olaparib ist der erste zugelassene Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor im Anwendungsgebiet Brustkrebs im Frühstadium. Aufgrund der guten Ergebnisse der klinischen Studien kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der auf *BRCA1/2*-Mutation positiv getesteten Patient:innen in der Zielpopulation damit behandelt werden.

#### **Kontraindikationen/Hinweise bei besonderen Populationen**

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

- Patient:innen 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.
- Patient:innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen.
- Patient:innen mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patient:innen, die während der Behandlung und bis ein Monat nach der letzten Dosis stillen.
- Patient:innen während der Schwangerschaft bzw. im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden.

Für keine der aufgezählten Gruppen existieren Daten, die zur Schätzung 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.
- Patient:innen, die eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen.
- Patient:innen, bei denen ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) und/oder eine akute myeloische Leukämie (AML) während der Therapie festgestellt werden, und für die eine zusätzliche onkologische Therapie empfohlen wird.
- Patient:innen, die neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln, oder bei denen eine radiologische Anomalie auftritt.

In der Studie OlympiA kam es in wenigen Fällen wegen unerwünschter Ereignisse zum Abbruch der Therapie mit Olaparib. Ca. 10,8% der Patient:innen im Olaparib-Arm brachen innerhalb der Studie OlympiA die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab, im Vergleichsarm waren es ca. 4,7% der Patient:innen (siehe Modul 4A, Tabelle 4-31). Häufigstes unerwünschtes Ereignis waren dabei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (3,3%, Modul 4, Tabelle 4-34)

### **Ambulanter Versorgungsbereich**

Aufgrund der Indikation des Brustkrebses im Frühstadium und der oralen Darreichungsform von Olaparib ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patient:innen im ambulanten Sektor versorgt wird.

### **BRCA-Testung als Voraussetzung zur Anwendung**

Olaparib kann nur eingesetzt werden, wenn durch die molekulargenetische Untersuchung eine schädigende oder vermutet schädigende *BRCA1/2*-Mutation in der Keimbahn bestätigt wurde [1]. Gegenwärtig ist die molekulargenetische *BRCA1/2*-Diagnostik nur bei positiver Familienanamnese oder zur Indikationsstellung beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom erstattungsfähig. Eine Erweiterung der entsprechenden Gebührenordnungsposition (GOP) auf Patient:innen mit Brustkrebs im Frühstadium wird erwartet (siehe Abschnitt 3.5). Erfahrungsgemäß werden allerdings auch bei verfügbarer Diagnostik nicht alle in Frage kommenden Patient:innen getestet werden.

*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 möglicherweise geringfügig bis moderat geringere als die im 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 im Abschnitt 3.3 beruhen auf der aktuellen Fachinformation zu Olaparib und den Preisinformationen zu Olaparib in der Lauer-Taxe (Stand: 16. Mai 2022).

### 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<sup>®</sup> 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: August. 2022.

### 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 EPAR-Produktinformation entnommen [1].

#### **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.

##### Auswahl der Patienten

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.

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 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 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.

### Vergessene Dosis

Wenn ein Patient die Einnahme einer Lynparza-Dosis vergessen hat, sollte die nächste normale Dosis zur geplanten Zeit eingenommen werden.

### Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Es wird empfohlen, die Dosis auf 250 mg (eine 150-mg-Tablette und eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 500 mg) zu reduzieren.

Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine Reduktion auf 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) empfohlen.

### Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Alternative Substanzen sollten in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 100 mg (eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg). Wenn ein moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 150 mg (eine 150-mg-Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

#### *Beeinträchtigung der Nierenfunktion*

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Lynparza kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

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

#### *Beeinträchtigung der Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). 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**

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

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

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### 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  $< 1,5\%$ , 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 der Fachinformation). Die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patienten, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen  $< 6$  Monaten und  $> 4$  Jahren.

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

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 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 der Fachinformation).

### Wechselwirkungen

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

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

### Natrium

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

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Klinische Studien von Olaparib in Kombination mit anderen onkologischen Arzneimitteln, einschließlich DNA-schädigender Wirkstoffe, zeigen eine Potenzierung und Verlängerung der myelosuppressiven Toxizität. Die als Monotherapie empfohlene Lynparza-Dosis ist nicht für eine Kombinationstherapie mit myelosuppressiven onkologischen Arzneimitteln geeignet.

Die Kombination von Olaparib mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Lynparza angewendet werden, und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### **Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib**

CYP3A4/5 sind die Isoenzyme, die hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich sind.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche  $C_{max}$  von Olaparib um 42 % (90%-KI: 33-52 %) und die durchschnittliche AUC um 170 % (90%-KI: 144-197 %) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzym zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). 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). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

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

#### *Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel*

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

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

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

*In vitro* wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 und MATE2K ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib die Exposition von Substraten des BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin), der OATP1B1 (z. B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine und Valsartan), OCT1 (z. B. Metformin), OCT2 (z. B. Serumkreatinin), OAT3 (z. B. Furosemid und Methotrexat), MATE1 (z. B. Metformin) und MATE2K (z. B. Metformin) erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Kombination mit Anastrozol, Letrozol und Tamoxifen*

Zur Bewertung der Kombination von Olaparib mit Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen wurde eine klinische Studie durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### 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 6 Monate 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 6 Monate 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**

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**

#### 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, Fatigue, Anämie, Erbrechen, Diarrhö, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Neutropenie, Husten, Dysgeusie, Leukopenie, Schwindel, Dyspnoe und Dyspepsie.

Nebenwirkungen des Grades  $\geq 3$ , die bei  $> 2\%$  der Patienten auftraten, waren Anämie (15%), Neutropenie (5%), Fatigue/Asthenie (4,2%), Leukopenie (2,5%) und Thrombozytopenie (2,1%).

Nebenwirkungen, die bei der Monotherapie am häufigsten zu Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen führten, waren Anämie (16%), Übelkeit (7%), Erbrechen (6%), Fatigue/Asthenie (6%) und Neutropenie (6%). Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führten, waren Anämie (1,8%), Übelkeit (1,0%), Fatigue/Asthenie (0,9%), Thrombozytopenie (0,7%), Neutropenie (0,6%) und Erbrechen (0,5%).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 4098 Patienten mit soliden Tumoren, die Lynparza als Monotherapie im Rahmen klinischer Studien in der empfohlenen Dosierung erhielten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie mit bekannter Patientenexposition erhielten. Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 1 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 ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-13: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<b>Gelegentlich</b> Myelodysplastisches Syndrom / Akute myeloische Leukämie <sup>a</sup>	<b>Gelegentlich</b> Myelodysplastisches Syndrom / Akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <sup>b</sup>	<b>Sehr häufig</b> Anämie <sup>a</sup> , Neutropenie <sup>a</sup> , Leukopenie <sup>a</sup> <b>Häufig</b> Lymphopenie <sup>a</sup> , Thrombozytopenie <sup>a</sup>	<b>Sehr häufig</b> Anämie <sup>a</sup> <b>Häufig</b> Neutropenie <sup>a</sup> , Thrombozytopenie <sup>a</sup> , Leukopenie <sup>a</sup> , Lymphopenie <sup>a</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	<b>Gelegentlich</b> Überempfindlichkeit <sup>a</sup>  <b>Selten</b> Angioödem <sup>*</sup>	<b>Selten</b>  Überempfindlichkeit <sup>a</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<b>Sehr häufig</b> Verminderter Appetit	<b>Gelegentlich</b> Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	<b>Sehr häufig</b> Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie <sup>a</sup>	<b>Gelegentlich</b> Schwindel, Kopfschmerzen

MedDRA Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<b>Sehr häufig</b> Husten <sup>a</sup> , Dyspnoe <sup>a</sup>	<b>Häufig</b> Dyspnoe <sup>a</sup> <b>Gelegentlich</b> Husten <sup>a</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	<b>Sehr häufig</b> Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie <b>Häufig</b> Stomatitis <sup>a</sup> , Schmerzen im Oberbauch	<b>Häufig</b> Erbrechen, Übelkeit <b>Gelegentlich</b> Diarrhö, Stomatitis <sup>a</sup> <b>Selten</b> Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<b>Häufig</b> Hautausschlag <sup>a</sup> <b>Gelegentlich</b> Dermatitis <sup>a</sup> <b>Selten</b> Erythema nodosum	<b>Gelegentlich</b> Hautausschlag <sup>a</sup> <b>Selten</b> Dermatitis <sup>a</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<b>Sehr häufig</b> Fatigue (einschließlich Asthenie)	<b>Häufig</b> Fatigue (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen <sup>b</sup>	<b>Häufig</b> Erhöhter Kreatininwert im Blut <b>Gelegentlich</b> Erhöhtes mittleres Zellvolumen	<b>Selten</b> Erhöhter Kreatininwert im Blut

MedDRA Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
a	<p>MDS/AML schließt die bevorzugten Begriffe (<i>preferred terms</i>, PTs) akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom und myeloische Leukämie ein.</p> <p>Anämie schließt die PTs Anämie, makrozytäre Anämie, Erythropenie, Abnahme des Hämatokritwertes, Abnahme des Hämoglobinwertes, normozytäre Anämie und Abnahme der Anzahl roter Blutzellen ein.</p> <p>Neutropenie schließt die PTs febrile Neutropenie, Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und Abnahme der Neutrophilenanzahl ein.</p> <p>Thrombozytopenie schließt die PTs Abnahme der Thrombozytenanzahl und Thrombozytopenie ein.</p> <p>Leukopenie schließt die PTs Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein.</p> <p>Lymphopenie schließt die PTs Abnahme der Lymphozytenanzahl und Lymphopenie ein.</p> <p>Überempfindlichkeit schließt die PTs Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel und Überempfindlichkeit ein.</p> <p>Dysgeusie schließt die PTs Dysgeusie und Geschmacksstörung ein.</p> <p>Husten schließt die PTs Husten und produktiver Husten ein.</p> <p>Dyspnoe schließt die PTs Dyspnoe und Dyspnoe bei Belastung ein.</p> <p>Stomatitis schließt die PTs aphthöse Ulzeration, Ulzeration im Mund und Stomatitis ein.</p> <p>Ausschlag schließt die PTs Erythem, exfoliativer Hautausschlag, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag und pruritischer Ausschlag ein.</p> <p>Dermatitis schließt die PTs Dermatitis und allergische Dermatitis ein.</p>	
b	<p>Erfasste Laborergebnisse sind unten dargestellt in den Abschnitten <i>Hämatologische Toxizität</i> und <i>Sonstige Laborergebnisse</i></p>	
c	<p>Beobachtet nach der Markteinführung.</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  $\geq 3$ , 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  $\geq 3$ ). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In klinischen Studien mit der Tabletten-Darreichungsform betrug die Inzidenz von Anämie 35 % (15 % mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betragen 16 %, 11 % bzw. 2,1 %. 17 % 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  $\geq 2$  gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 21 %, bei der absoluten Anzahl von Neutrophilen 17 %, Thrombozyten 5 %, Lymphozyten 26 % und Leukozyten 19 % (alle % sind als ungefähre Angaben zu verstehen).

Die Inzidenz von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens von niedrigen oder normalen Baseline-Werten bis über das ULN hinaus betrug ca. 68 %. 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).

#### *Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie*

MDS/AML sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die über alle Indikationen in klinischen Monotherapie-Studien mit der therapeutischen Dosierung gelegentlich auftraten (0,8 %). Die Inzidenz betrug 0,5 % einschließlich der während des Langzeitsicherheits-Follow-up berichteten Ereignisse (die Rate wurde basierend auf der gesamten Sicherheitspopulation von 17 923 Patienten berechnet, die mindestens eine orale Dosis von Olaparib im Rahmen von klinischen Studien erhalten hatten). Bei allen Patienten lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben, da alle Patienten zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten hatten. Viele hatten auch andere DNA-schädigende Wirkstoffe und Strahlentherapie erhalten. Die Mehrzahl der Berichte betraf Träger einer Keimbahn-Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens 1 oder 2 (*gBRCA1/2*). Die Inzidenz der MDS/AML-Fälle war bei Patienten mit *gBRCA1m* und *gBRCA2m* ähnlich (1,6 % bzw. 1,2 %). Einige der Patienten hatten eine Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte.

Bei Patientinnen mit *BRCAm* Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom, die mindestens zwei vorangegangene Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten hatten und im Rahmen der Studie bis zur Krankheitsprogression behandelt wurden (SOLO2-Studie, Olaparib-Behandlung  $\geq 2$  Jahre bei 45 % der Patientinnen), betrug die Inzidenz für MDS/AML nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren 8 % bei Patientinnen, die Olaparib erhalten hatten und 4 % bei Patientinnen, die Placebo erhalten hatten. Im Olaparib-Arm traten 9 der 16 Fälle mit MDS/AML nach dem Absetzen von Olaparib während des Follow-up zum Überleben auf. Die Inzidenz von MDS/AML wurde im Kontext des verlängerten Gesamtüberlebens im Olaparib-Arm und eines späten Auftretens der MDS/AML beobachtet. Im Erstlinien-Setting, wenn eine Olaparib-Erhaltungstherapie nach einer Linie einer Platin-haltigen Chemotherapie für eine Dauer von 2 Jahren angewendet wird, bleibt das Risiko für MDS/AML nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren  $< 1,5$  % (1,2 % in der SOLO1-Studie und 0,7 % in der

PAOLA-1-Studie). Zu Risikominimierung und -management siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

### *Sonstige Laborergebnisse*

In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Erhöhungen) des CTCAE-Grades  $\geq 2$  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**

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**

4 Jahre.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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**

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<sup>®</sup> führen aus [1]:

„[...]“

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

[...]“

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

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 zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Zur Risikominimierung („Risk minimisation measures“) sind im *CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report* die in Tabelle 3-14 aufgelisteten Maßnahmen beschrieben [2].

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

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

<b>Risiko</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
	Empfehlungen bezüglich einer niedrigen Anzahl von Blutkörperchen gegeben sowie die Anzeichen und Symptome, die darauf hinweisen.	
<b>Wichtige potenzielle Risiken:</b>		
Neue primäre Neoplasien	Keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gezielter follow-up Safety-Fragebogen</li> </ul>

<b>Risiko</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
<p>Anwendungsfehler aufgrund der Verfügbarkeit von Kapseln und Tabletten</p>	<p>Routine Risiko-Kommunikation in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.2,</li> <li>• Gebrauchsinformation, Abschnitt 3.</li> </ul> <p>Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2: Es wird darauf hingewiesen, dass Olaparib als Tabletten und Kapseln erhältlich ist, welche aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit nicht Milligramm per Milligramm ausgetauscht werden dürfen.</p> <p>Gebrauchsinformation, Abschnitt 3: Es wird darauf hingewiesen, dass Olaparib als Tabletten und Kapseln erhältlich ist, und dass die Darreichungsformen nicht gleich und nicht austauschbar sind.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Aussendung einer DHPC (Dear Healthcare Professional Communication) für Verschreiber und Apotheker mit genauen Informationen zu den 2 Darreichungsformen</p>	<p>Routine</p>

<b>Risiko</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
Auswirkungen auf embryo-fetales Überleben und embryo-fetale Entwicklung	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.6,</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2.</li> </ul> Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.6: Hinweise bezüglich Verhütung und Schwangerschaft. Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Hinweise bezüglich Verhütung und Schwangerschaft.	Routine
<b>Fehlende Information:</b>		
Langzeiteffekte von / potenzielle Langzeittoxizität gegenüber Olaparib	Keine	Routine
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*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 einer qualitätsgesicherte Anwendung sind der EPAR-Produktinformation [3] und dem *CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report* [2] entnommen worden.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 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. European Medicines Agency. Lynparza - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2022. [Zugriff am: 30.3.2022]
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: CHMP extension of indication variation assessment report. 2022.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: EPAR-Produktinformation. 2022.

### 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 3-15 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 Therapie mit Lynparza muss bei Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ( <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , mCRPC) eine pathogene oder vermutlich pathogene <i>BRCA1/2</i> -Mutation nachgewiesen werden (entweder aus einer Tumor- oder aus einer Blutprobe, siehe Abschnitt 5.1). Der <i>BRCA1/2</i> -Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.“ (Abschnitt 4.2)	ja
2	Genetische Aufklärung der Patienten vor g <i>BRCA</i> -Analyse gemäß § 9 GenDG	„Patienten, die positiv auf Mutationen der <i>BRCA1/2</i> -Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.“ (Seite 20, Abschnitt 4.2)	ja
3	Genetische Beratung der Patienten nach Vorliegen des Untersuchungs-		nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	ergebnisses - gemäß GenDG § 10 Abs.		
4	Großes Blutbild	<p>„Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können.“ (Seite 22, Abschnitt 4.4)</p> <p>„Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen.“ (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).“ (Seite 28, Abschnitt 4.8)</p>	nein
5	Hämatologische Untersuchung	<p>„Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden.“ (Seite 22, Abschnitt 4.4)</p>	ja
6	Analyse des Knochenmarks und/oder zytogenetische Blutanalyse	<p>„Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.“ (Seite 22, Abschnitt 4.4)</p>	nein
7	Lungenuntersuchung	<p>„Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden.“ (Seite 22/23, Abschnitt 4.4)</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
8	Schwangerschaftstest	„Ein Schwangerschaftstest sollte bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden und regelmäßig während der Behandlung in Betracht gezogen werden.“ (Seite 25, Abschnitt 4.6)	ja
<i>BRCA</i> : Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, <i>gBRCA</i> : in der Keimbahn vorliegende <i>BRCA1/2</i> -Mutation, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, GenDG: Gendiagnostikgesetz			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-15 basieren auf den Angaben der EPAR-Produktinformation von Lynparza® [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.

### **Nr. 1 BRCA-Status**

Vor Einleitung der Olaparib-Therapie in der vorliegenden Indikation muss eine schädigende oder vermutet schädigende *gBRCA1/2*-Mutation in der Keimbahn bestätigt werden (siehe Tabelle 3-15 Nr. 1 „BRCA-Status“).

Aktuell führt Kapitel 11 des EBM Katalogs drei Gebührenordnungspositionen (GOP) auf, über die eine *gBRCA1/2*-Mutationssuche abrechnungsfähig ist. Die GOP 11518 ist bei einer Untersuchung auf *gBRCA1/2* anzuwenden, wenn eine oder mehrere konstitutionelle Mutation(en) in der Familie bekannt sind, die GOP 11440 bei einem hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom und somit bei bekannter familiärer Vorbelastung. Für die *gBRCA*-Testung zur Indikationsstellung steht gegenwärtig die GOP 11601 im EBM zur Verfügung:

#### **GOP 11601:**

„Laut Fachinformation obligater Nachweis oder Ausschluss von Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* in der Keimbahn zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung

- (...)
- eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms,
- (...)

Die Bestimmung des *gBRCA*-Status zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung mit Olaparib in der Indikation Mammakarzinom **im frühen Stadium** ist gegenwärtig **im EBM nicht abgebildet**. Daher ist der EBM-Katalog um eine entsprechende neue GOP bzw. eine bereits existierende GOP in Kapitel 11 um die Indikation Mammakarzinom im Frühstadium zu ergänzen, die den Nachweis der *gBRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn bei allen Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet, auch ohne familiäre Vorbelastung, erlaubt.

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

EBM in der aktuellen Fassung (online-Version) mit Wirkung vom 1. Januar 2022 unter Berücksichtigung der aktuellen Beschlüsse bis einschließlich der 580. Sitzung des Bewertungsausschusses, der 76. Sitzung des Erweiterten Bewertungsausschusses sowie der 78. Sitzung des ergänzten Bewertungsausschusses [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 *gBRCA1/2*-Diagnostik mit dem Zweck der Indikationsstellung bzw. Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die für die Erfüllung der GOP 11601 erforderlich 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: August. 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des EBM. 2022. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 30.3.2022]