

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 28.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	86
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO 2014.....	15
Tabelle 3-2: Zusammenfassung des <i>Gradings</i> der epithelialen Ovarialkarzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014	17
Tabelle 3-3: Inzidenz für ICD-10 C56, C48 (Frauen) und C57 von 2010-2018 (ZfKD) und Extrapolation für 2022	27
Tabelle 3-4: Inzidenzdaten für ICD-10 C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0 aus Krebsregistern deutscher Bundesländer (Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein)	28
Tabelle 3-5: Inzidenz für ICD-10 C57 und C48 (ZfKD) sowie berechnete Inzidenzen für C48.1, C48.2 und C57.0 für das Jahr 2022	29
Tabelle 3-6: Inzidenz für ICD-10 C56, C48.1, C48.2 und C57.0 für das Jahr 2022	30
Tabelle 3-7: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation	35
Tabelle 3-8: Prävalenz für ICD-10 C56 von 2010-2018 (ZfKD) und Extrapolation für 2022.....	36
Tabelle 3-9: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in der Zielpopulation.....	38
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-12: Hochrechnung und Inzidenz invasives epitheliales Ovarialkarzinom.....	44
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	65
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-21: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	81

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung 88

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2017-2018, je 100.000	15
Abbildung 2: Nachweis einer HRD bei Ovarialkarzinom	19
Abbildung 3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation	31
Abbildung 4: <i>Flow Chart</i> zur Zielpopulation (QS-OVAR Kohorte 2016)	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATM	<i>Ataxia Telangiectasia Mutated serine/threonine kinase</i>
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>)
BARD1	<i>BRCA1 Associated RING Domain 1</i>
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BER	Basenexzisionsreparatur
Bev	Bevacizumab
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BRCA1/2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer susceptibility gene</i>) 1/2
BRIP1	<i>BRCA1 Interacting Protein c-terminal helicase 1</i>
CHEK2	<i>Checkpoint Kinase 2</i>
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human use</i>)
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe
DHPC	<i>Direct Healthcare Professional Communication</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eCRF	<i>Electronic Case Report Form</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EOC	Epitheliales Ovarialkarzinom (<i>Epithelial Ovarian Cancer</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESGO	<i>European Society of Gynaecological Oncology</i>
EU	Europäische Union
EURD	<i>European Union Reference Dates</i>
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)

Abkürzung	Bedeutung
FTC	Eileiterkarzinom (<i>Fallopian Tube Cancer</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation (<i>germline BRCA</i>)
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GIS	Genomische Instabilität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International statistical Classification of Diseases and related health problems</i>)
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LOH	Verlust der Heterozygotie (<i>Loss Of Heterozygosity</i>)
LST	<i>Large-scale State Transition</i>
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	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MRE11A	DNA Reparatur Protein MRE11A
NBS1	Nibrin
NCDR	<i>National Cancer Data Repository</i>
NCIN	<i>National Cancer Intelligence Network</i>
NHS	<i>National Health Service</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>)

Abkürzung	Bedeutung
OCT1/OCT2	Organo-Kation-Transporter 1 und 2 (<i>Organic Cation Transporters 1 and 2</i>)
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PALB2	<i>Partner And Localizer of BRCA2</i>
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PBRER	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (<i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i>)
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
P-gp	P-Glykoprotein
PPC	Primäres Peritonealkarzinom (<i>Primary Peritoneal Cancer</i>)
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
Pt	Platin
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms
RAD50,51C,51D	DNA Reparatur Protein RAD50, RAD51C, RAD51D
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
TAI	Telomerisches allelisches Ungleichgewicht
tBRCA1/2	Tumor-BRCA1/2
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (<i>Tumour-Node-Metastasis</i>)
Tx	Taxan
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>)
UKCIS	<i>United Kingdom Cancer Information Service</i>
ULN	Oberer Normwertbereich (<i>Upper Limit of Normal</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Das vorliegende Dossier wird nach Fristablauf zur erneuten Nutzenbewertung von Olaparib im genannten Anwendungsgebiet eingereicht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ergibt sich aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen der ersten Nutzenbewertung zu Olaparib vom 03.06.2021: *die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* [2].

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 hat, in Vorbereitung auf das erste Dossier zu Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet, stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-250). In dessen Rahmen wurde *die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* als zVT bestimmt. Dazu führte der G-BA aus, dass die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab nach Zulassungsstatus in Betracht kommt, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltet. In der vorliegenden Indikation kommt Olaparib nur in Frage, wenn ein Ansprechen (vollständig oder partiell) auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab vorliegt. Für das vorliegende Dossier zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf wurde keine erneute Beratung zur zVT durchgeführt, da sich diese aus dem Beschluss des G-BA zu Olaparib vom 03.06.2021 ergibt. In der Zeit bis zur Einreichung des vorliegenden Dokuments gab es keine neue Evidenz oder keine neuen Erkenntnisse gemäß derer eine andere als die im Beschluss genannte zVT in Betracht käme. Neben dem genannten Beschluss liegen folgende Beschlüsse des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V:

- Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020
- Niraparib: Beschluss vom 20.05.2021

Der Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor Olaparib steht als Monotherapie zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen, Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA) 1/2-mutierten *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms (mit Ansprechen nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie) zur Verfügung. Mit Beschluss vom 16.01.2020 stellte der G-BA in der Nutzenbewertung zu Olaparib in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten fest. Der Beschluss wurde bis zum 01.04.2024 befristet. Zudem wurde am 27.10.2020 der PARP-Inhibitor Niraparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen epithelialen *high-grade* Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder des primären Peritonealkarzinoms (mit Ansprechen nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie) zugelassen. Mit Beschluss vom 20.05.2021 stellte der G-BA vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine vollständigen Studiendaten vorlagen, in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der zVT fest. Niraparib kommt als zVT derzeit nicht in Betracht [3].

Das Leitlinienprogramm Onkologie empfiehlt evidenzbasiert die Durchführung einer Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Als Erhaltungstherapie eingesetzt werden können Bevacizumab als Monotherapie, PARP-Inhibitoren als Monotherapie oder eine Kombination aus PARP-Inhibitor und Bevacizumab, wobei das Leitlinienprogramm darauf hinweist, dass für letztere lediglich Daten für Olaparib vorliegen [4]. Gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet wird Olaparib in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit Ansprechen (vollständig oder partiell) nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angewendet. Für diese spezifische Situation legte der G-BA *die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab* fest [3].

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in diesem Abschnitt wurden der Internetseite des G-BA, der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels und der Fachinformation von Bevacizumab sowie der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: September 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4858/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7568/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>. [Zugriff am: 12.08.2022]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Ovarialkarzinom: Symptomatik, Diagnose und Prävalenz

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

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

mit einer Tumorerkrankung in Verbindung gebracht. So verstreicht Zeit und Patientinnen konsultieren häufig erst verschiedene Ärzte, bis ein Verdacht auf ein Ovarialkarzinom entsteht und sie zur Abklärung in eine Klinik überwiesen werden. Bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom erfolgt in der Klinik eine genaue Anamnese (Symptome, familiäres Risiko, Reproduktion, Vor- und Begleiterkrankungen), eine körperliche Untersuchung sowie eine umfangreiche Diagnostik mit gynäkologischer Untersuchung, Ultraschall und/oder weiteren bildgebenden Untersuchungen, Laboruntersuchungen und ggf. Gewebeentnahme. Auf Basis aller Ergebnisse erfolgt die Formulierung einer (vorläufigen) Diagnose sowie die Bestimmung des vorläufigen Krankheitsstadiums und die Planung einer Behandlungsstrategie, die zunächst primär das operative Vorgehen aber auch die nachfolgende Erstlinien-Chemotherapie und Erhaltungstherapie berücksichtigt. Wenn eine Primäroperation durchgeführt wurde, liegt der vollständige Befund mit histologisch gesicherter Diagnose eines Ovarialkarzinoms und dem finalen Krankheitsstadium vor. Wird eine neoadjuvante Chemotherapie mit Intervalloperation geplant, erfolgt vorab eine Gewebeentnahme zur histologischen Diagnosesicherung (Laparoskopie oder Biopsie) [4, 8, 9].

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

Das Ovarialkarzinom ist eine seltene und bösartige (maligne) Erkrankung. In Deutschland stellte das Ovarialkarzinom mit 7.300 Neuerkrankungsfällen (3,1% aller malignen Krebsneuerkrankungen) im Jahr 2018 die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar [10].

Die Erkrankungsraten steigen mit fortschreitendem Alter kontinuierlich an, wobei das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei 69 Jahren liegt (siehe Abbildung 1) [10]. In etwas weniger als 20% der Fälle wird die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert [11]. Generell geht ein hohes Erkrankungsalter mit einer schlechteren Prognose einher [12, 13].

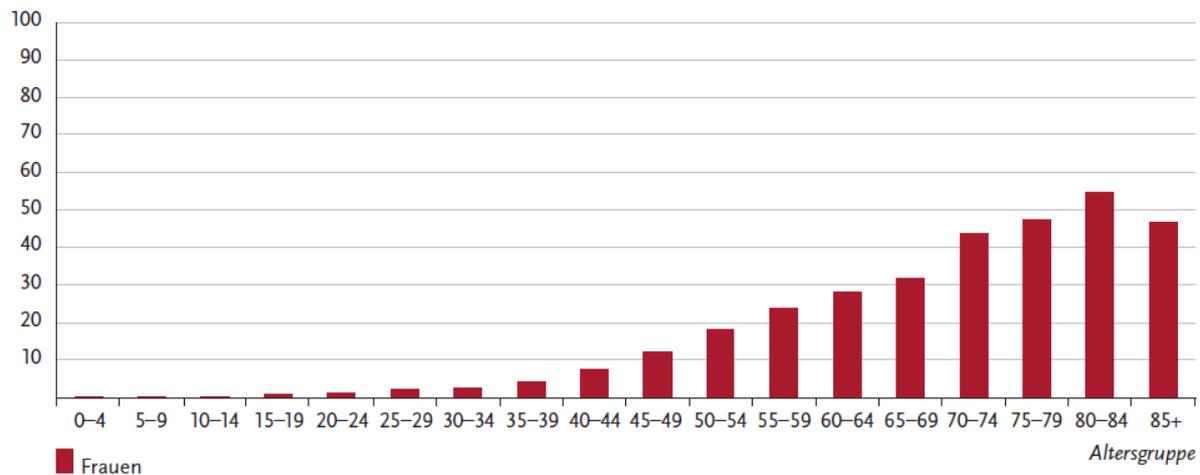


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsdaten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2017-2018, je 100.000

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tumorstadien, Histologie und Grading

Das Ovarialkarzinom wird anhand von Tumorstadien, der Histologie sowie Tumorgraden klassifiziert. Die Tumorstadien beschreiben die Ausbreitung des malignen Gewebes innerhalb des Körpers. Tumorstadien werden unter anderem nach der TNM-Klassifikation [2] und der inhaltlich sehr ähnlichen Stadieneinteilung der Internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (FIGO) definiert [14]. In der FIGO-Stadieneinteilung unterscheidet man vier Stadien. Im Stadium I ist der Tumor auf ein Ovar bzw. auf beide Ovarien beschränkt. Im Stadium II hat sich der Tumor ins Becken ausgebreitet und im Stadium III in das Abdomen außerhalb des kleinen Beckens oder die retroperitonealen Lymphknoten. Weiter entfernte Organe, inklusive des Pleuraraumes oder des Leber-/Milzgewebes, sind im Stadium IV befallen [14, 15]. Im vorliegenden Dossier wird die FIGO-Stadieneinteilung verwendet (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO 2014

Stadium I: Tumor auf Ovar/Ovarien beschränkt	
IA	Beschränkt auf ein Ovar, keine Lavage mit malignen Zellen Kein Tumor auf Oberfläche, Kapsel intakt
IB	Wie IA, aber beide Ovarien betroffen
IC	Tumor auf ein oder beide Ovarien beschränkt
IC1	Kapsel bei OP gerissen
IC2	Kapselriss vor OP oder Tumor auf Ovarienoberfläche
IC3	Aszites/Lavage mit malignen Zellen

Stadium II: Ovarialkarzinom mit Ausbreitung ins Becken		
IIA	Uterus und/oder Tuben befallen	
IIB	Weitere intraperitoneale Beckenorgane befallen	
Stadium III: Tumor mit Ausbreitung ins obere Abdomen oder retroperitoneale Lymphknoten (LK)		
IIIA	Positive retroperitoneale LK und/oder mikroskopische extrapelvine Metastasen	
IIIA1	Ausschließlich positive retroperitoneale LK	
	IIIA1(i)	Metastasen ≤ 10 mm
	IIIA2(ii)	Metastasen > 10 mm
IIIA2	Mikroskopische, extrapelvine, peritoneale Beteiligung mit oder ohne positive retroperitoneale LK	
IIIB	Makroskopische, extrapelvine, peritoneale Metastasen ≤ 2 cm und/oder positive retroperitoneale LK, inkl. Ausbreitung auf Leber-/Milzkapsel	
IIIC	Extrapelvine, peritoneale Metastasen ≥ 2 cm und/oder Lymphknotenbefall, inkl. Ausbreitung auf Leber-/Milzkapsel	
Stadium IV: Befall entfernter Organe, inkl. Pleuraraum oder Leber-/Milzgewebe		
IVA	Pleuraeffusion mit positiver Zytologie	
IVB	Leber- und/oder Milzparenchym-Metastasen, extraabdominale Metastasen (auch inguinale oder extraabdominale LK)	
Quelle: Modifiziert nach [15]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Auf der anatomischen Lokalisation des Tumorursprungs basierend, unterscheidet man verschiedene Histotypen von Ovarialkarzinomen [16].

Insgesamt sind etwa 90% aller Ovarialtumoren epithelialen Ursprungs [4]. Epitheliale Tumoren werden weiter in seröse, muzinöse, endometrioiden und klarzellige Ovarialtumoren (sowie weniger häufigere histologische Typen) unterteilt [6]. Das seröse Ovarialkarzinom stellt dabei mit 75% den häufigsten Subtypen unter den fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen dar. Endometrioiden und klarzellige Tumoren sind mit 15-20% die nächsthäufigsten Histotypen, gefolgt von muzinösen Subtypen [17]. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst Patientinnen mit *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinomen im FIGO-Stadium III und IV. Epitheliale Ovarialtumoren tendieren in unterschiedlichem Maße zu invasivem Wachstum und werden wie auch andere Tumoren in benigne (gutartige), Borderline- und maligne Tumoren unterteilt. Während benigne Tumoren gut differenzierte Zellen aufweisen und nicht invasiv wachsen, sind Borderline-Tumoren nicht-invasiv wachsende Tumoren mit atypischer Zellproliferation und Tendenz für eine weitere Entartung zu einem invasiven Karzinom [1, 5, 18].

Bei serösen, endometrioiden und klarzelligen epithelialen Ovarialkarzinomen erfolgt eine weitere histologische Einteilung entsprechend des *Gradings* (siehe Tabelle 3-2). Die Bestimmung des Differenzierungsgrades eines Tumors erfolgt anhand dreier morphologischer Merkmale (Wuchsmuster, Mitoseaktivität, Merkmale des Zellkerns). Eine daraus resultierende Punktzahl bestimmt das *Grading* [1, 19].

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

Histologie	Grading			Erklärung/Bemerkung
Serös	<i>Low-grade</i> (G1)	-	<i>High-grade</i> (G3)	Kein einheitliches <i>Grading</i>
Muzinös	-	-	-	
Seromuzinös	-	-	-	
Endometrioid	G1	<i>Intermediate grade</i> (G2)	G3	Analog dem Endometrium
Klarzellig	-	-	G3	Werden immer als G3 klassifiziert
Quellen: [1, 20]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Seröse Tumoren werden in *high-grade* (G3) und *low-grade* (G1) Karzinome eingeteilt und stellen damit zwei verschiedene Tumorentitäten dar [5, 21]. *Low-grade* seröse Karzinome weisen eine geringere proliferative Aktivität auf, wohingegen *high-grade* seröse Karzinome aus hochgradig pathologisch veränderten Zellen mit ausgeprägter proliferativer Aktivität bestehen. Der Großteil der epithelialen, serösen Ovarialkarzinome wird als *high-grade* eingestuft. *High-grade* seröse Karzinome werden meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und haben eine schlechtere Prognose als *low-grade* seröse Karzinome [1, 5, 21].

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

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

Allgemeine Risikofaktoren

Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms sind Asbest- und Talkumpudereexposition, eine Endometriose-Vorerkrankung, ein erhöhter *Body-Mass-Index* (BMI) sowie Ovarialzysten [1, 22]. Auch Faktoren, die die Ovulation verlängern, führen zur Risikoerhöhung – wohingegen Faktoren, die die Ovulation unterdrücken (wie Schwangerschaft, Sterilisation, die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie eine Hysterektomie, Tubektomie oder Ovarektomie) das Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms verringern [1, 4]. Des Weiteren spielen erbliche Faktoren bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine entscheidende Rolle. So deutet das häufige Auftreten von Mamma- oder Ovarialkarzinomen im Verwandtenkreis auf eine familiäre bzw. erbliche Prädisposition hin [1, 4, 23, 24].

Genetische Faktoren

Zahlreiche erbliche Faktoren werden als Risikogene mit dem Auftreten des Ovarialkarzinoms in Verbindung gebracht. Zu diesen Risikogenen gehören u. a. BRCA1, BRCA2, RAD50, RAD51C, RAD51D, PALB2, CHEK2, MRE11A, BARD1, BRIP1, NBS1 oder ATM, bei denen eine Mutation mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs und/oder ein Ovarialkarzinom korreliert [25]. Des Weiteren ist bei einem Lynch-Syndrom ebenfalls das Risiko für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms erhöht. In Deutschland wurde in einer Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bei 26,4% aller Patientinnen mit Primärdiagnose oder Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms mindestens eine schädigende Mutation in den genannten Hochrisikogenen bzw. weiteren etablierten Risikogenen nachgewiesen [26, 27]. Eine Mutation in BRCA1 oder BRCA2 geht mit einer 5- bis 20-fachen Erhöhung des Risikos einher, an Brustkrebs oder einem Ovarialkarzinom zu erkranken [28]. Beruhend auf populationsbasierten Daten, haben Trägerinnen einer BRCA1-Mutation bis zum 69. Lebensjahr ein kumulatives Risiko von 39-46% an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [1, 28, 29]. Für Trägerinnen einer BRCA2-Mutation liegt das Risiko bei 11-22% und damit im Vergleich zu BRCA1 niedriger [1, 28, 29]. Patientinnen mit einer Mutation des RAD51C- oder RAD51D-Gens, des PALB2-Gens oder des BRIP1-Gens weisen ein 1,5- bis 5-fach erhöhtes Risiko auf, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs oder einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Dies entspricht einem kumulativen Lebenszeitrisiko von ca. 7% (RAD51C) bzw. 15% (RAD51D). Für PALB2 wird ein kumulatives Erkrankungsrisiko (bis zum Alter von 80 Jahren) von 2-10% geschätzt; für BRIP1 ein Lebenszeitrisiko von ca. 6% [25]. Diese Gene werden somit zu den moderat penetranten Risikogenen gezählt [28].

Mutationen in Risikogenen wie insbesondere BRCA1 und BRCA2 führen zu Defekten in der Fähigkeit zur homologen Rekombinationsreparatur (HRR) [30, 31]. Zellen mit solchen Defekten können damit auf fehleranfälligeren Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparaturprozessen wie die Basenexzisionsreparatur (BER) angewiesen sein. Dadurch können aus diesen Zellen bei Anhäufung von weiteren genetischen Defekten Tumoren entstehen. Diese Tumoren sind dann potenziell sensitiv gegenüber einer Therapie mit Olaparib, einem PARP-Inhibitor, welcher an der BER entscheidend beteiligt ist. Eine Blockierung von BER via PARP-Inhibition bei vorliegender HRD führt zu einem vollständigen Ausfall der DNA-Reparatur und mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Zelltod. Während mit BRCA1 und BRCA2 wichtige Komponenten der HRR als erste Biomarker zur Sensitivität für PARP-Inhibition durch Olaparib etabliert wurden, können noch weitere Mechanismen zu einer HRD führen. Darunter z. B. eine Funktionsverlustmutation in anderen bekannten Risikogenen oder epigenetische Inaktivierungen wie Promoter-Inaktivierung von BRCA1 durch Hypermethylierung. Zudem wird vermutet, dass weitere bisher unbekannte Faktoren eine Rolle spielen. Darum wird das Vorliegen einer HRD im Tumor nicht allein durch den BRCA1/2-Mutationsstatus, sondern auch mittels GIS nachgewiesen [32-34]. Das Vorliegen chromosomaler Schäden im Sinne einer GIS wird durch die Bewertung dreier Komponenten festgestellt: Verlust von Heterozygotie (LOH), telomerisches allelisches Ungleichgewicht (TAI) und *Large-scale State Transition* (LST) (siehe Abbildung 2).

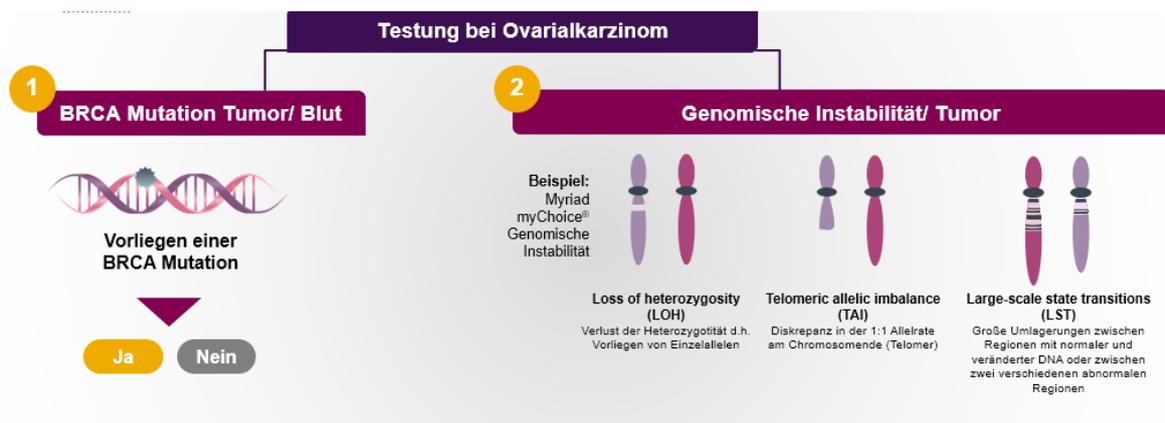


Abbildung 2: Nachweis einer HRD bei Ovarialkarzinom

Quellen: Eigene Darstellung nach [35-38].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Prognose

Insgesamt gelten die folgenden Eigenschaften als wichtige prognostische Faktoren für einen günstigen Krankheitsverlauf bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom: Ein jüngeres Alter bei Diagnose, ein guter Allgemeinzustand, Normalgewicht, ein gut differenzierter Tumor, ein anderer Zelltyp als muzinös oder klarzellig, das Nichtvorliegen eines Aszites, geringe Tumorausbreitung (Tumorstadium) und insbesondere makroskopische Tumorfreiheit nach Operation [12]. Die Prognose für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom in fortgeschrittenem Stadium (III-IV) ist wie bei vielen anderen Tumoren deutlich schlechter als für Patientinnen in frühen Tumorstadien (I-II) und mit einer wesentlich höheren Sterblichkeit verbunden [10]. Unter den bisherigen Standardtherapien erreichten jedoch bereits zwischen 32% und 47% der Patientinnen im Stadium III und ca. 20% der Patientinnen im Stadium IV ein 5-Jahres-Überleben [10, 39]. Der entscheidende Prognosefaktor neben dem FIGO-Stadium ist der Ausgang der Primäroperation mit oder ohne vorhandenen makroskopischen Tumorrest. Die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen vor anschließender Chemotherapie ist mit einem deutlich längeren Gesamtüberleben gegenüber der Situation nach einer inkompletten Resektion mit Verbleib von erkennbaren Tumorresten assoziiert [40-45]. Die makroskopische Tumorfreiheit nach der Primäroperation ist der wichtigste etablierte Qualitätsindex sowohl international als auch im Kontext der Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) in Deutschland [46-50].

Erstlinientherapie bestehend aus zytoreduktiver Operation, Platin-basierter Chemotherapie und Erhaltungstherapie

Die Standardtherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ist eine Drei-Säulen-Therapie bestehend aus einer zytoreduktiven Operation, einer Platin-basierten Chemotherapie sowie einer Erhaltungstherapie. Wann immer möglich, ist die erste essentielle Säule der Standardtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms eine Primäroperation [1]. Die zytoreduktive Operation ist ein mehrstündiger und für die Patientin belastender Eingriff, der auf eine makroskopische Komplettresektion aller sichtbaren Tumormanifestationen abzielt.

Unter den Bestrebungen der QS-OVAR werden heute mindestens 45,6% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom in fortgeschrittenen Stadien im Rahmen einer Primäroperation erfolgreich makroskopisch tumorfrei operiert [51]. Der Anteil an Patientinnen mit Primäroperation lag in dem für Deutschland repräsentativen Datensatz der QS-OVAR im Jahr 2016 bei 86,9% (gegenüber 10,5% mit Intervall-Operation und 2,6% ohne Operation) [51].

Während der Operation wird der gesamte Bauchraum geöffnet und in der Regel beide Eierstöcke und Eileiter, die Gebärmutter, das große Netz (Omentum majus) sowie oftmals Lymphknoten und Teile des Peritoneums entfernt. Darüber hinaus können multiviszerale Resektionen, z. B. an Darm, Milz, Leber und/oder Pankreas erforderlich sein [1, 52]. Das Ergebnis der Operation wird aufgrund der großflächigen Ausdehnung des Tumors, anders als bei anderen soliden Tumoren, nicht pathologisch, sondern makroskopisch durch den Operateur bestimmt. Im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren ist beim Ovarialkarzinom eine R-Klassifikation des Operationsergebnisses mit histopathologisch tumorfreien Resektionsrändern, wie zum Beispiel dem Mammakarzinom, nicht möglich. Die makroskopische Komplettresektion beim Ovarialkarzinom ist abgegrenzt von einem post-operativen Tumorrest welcher im Ausmaß von 1-10 mm oder >1 cm im Körper verbleibt [49].

Bei allen Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium soll nach der Primäroperation eine Platin-haltige Chemotherapie durchgeführt werden, da trotz der Entfernung des sichtbaren Tumorgewebes maligne Zellen im Körper verbleiben können. Weltweiter Standard ist hierfür die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen [1, 53, 54], die in Deutschland bei nahezu 90% der Patientinnen Anwendung findet [49]. Die Hinzunahme von Bevacizumab kann zudem den Effekt der Platin-haltigen Chemotherapie bezüglich der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens (PFS) verstärken. In einem Hochrisikokollektiv zeigte sich auch durch Bevacizumab eine Verbesserung des Gesamtüberlebens [55-57].

Alternativ werden in Ausnahmefällen auch „neoadjuvante“ Konzepte mit einer Intervall-Operation durchgeführt. Hier erfolgt zunächst eine Tumorgewebeentnahme mittels Laparoskopie oder Biopsie zur histologischen Diagnosesicherung, anschließend die Platin-haltige Chemotherapie, gefolgt von einer Intervall-Operation mit nachfolgender Komplettierung der Platin-basierten Chemotherapie [1].

Nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie sollte bei allen Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom eine Erhaltungstherapie erfolgen. Für die Erhaltungstherapie stehen je nach Vorbehandlung der Patientin, deren Ansprechen auf die Vorbehandlung sowie dem Ergebnis der Biomarker-Testung (BRCA1/2-/HRD-Testung) verschiedene Optionen zur Verfügung [1]:

- eine Monotherapie mit Bevacizumab, als Fortführung der in Kombination mit der Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab
- eine Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor

- eine Kombinationstherapie aus einem PARP-Inhibitor und Bevacizumab (Evidenz liegt bisher nur für Olaparib vor).

Entwicklungen in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

In den letzten Jahren wurden große therapeutische Fortschritte in der Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erzielt, die alle drei Säulen der Primärtherapie umfassen. Neben einem hohen Anteil (86,9%) an primären Operationen zeigt sich auch eine in den letzten Jahren zunehmende Rate makroskopischer Komplettresektionen von zuletzt über 50% (Intervall-Operationen eingeschlossen) im Vergleich zu 33,3% in 2004. Einzelne Zentren berichteten sogar Raten von 70-75%. Für die Zertifizierung als Zentrum für die Behandlung des Ovarialkarzinoms durch die *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO) wird eine Komplettresektionsrate von mindestens 50% gefordert [49].

Darüber hinaus ist Bevacizumab seit 2011 zur Primärbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zugelassen [55, 58]. Gemäß einer Auswertung der QS-OVAR-Daten aus dem Jahr 2016 liegt der Anteil der Patientinnen, welcher in der Erstlinie mit einer Kombination aus Platin-haltiger Chemotherapie und Bevacizumab therapiert wird, bei 59% [59]. Die Hinzunahme von Bevacizumab zur Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel hat sich als Standard etabliert [49].

Mittlerweile erreicht so die Mehrheit der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nach der Durchführung der Primäroperation und anschließender systemischer Therapie eine klinische Remission [60]. Diese stellt eine gute Ausgangslage für Erhaltungstherapien dar, die auf eine langfristige Tumorfreiheit und ein längeres Gesamtüberleben der Patientinnen abzielen, bisher jedoch noch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisen konnten [4, 61]. Aufgrund der Erfolge in Bezug auf das signifikant gesunkene Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod stellt die Einführung von PARP-Inhibitoren seit 2019 einen neuen Meilenstein in der Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms dar. Die Durchführung einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor als Monotherapie oder mit einer Kombination aus PARP-Inhibitor und Bevacizumab (Evidenz liegt nur für Olaparib vor), wird in der 2021 aktualisierten deutschen S3-Leitlinie ausdrücklich empfohlen, während zuvor lediglich die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab empfohlen wurde [1, 62]. Eine Erhaltungstherapie im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie ist inzwischen Standard und damit ein fest etablierter Bestandteil der Drei-Säulen-Therapie in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.

Aufgrund des erzielten Fortschritts in der Therapie des Ovarialkarzinoms kommt auch der Nachsorge der Patientinnen eine immer größere Bedeutung zu, was sich in der umfassenden Überarbeitung der Nachsorgeempfehlungen in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie widerspiegelt. Zukünftig soll zwischen der Nachsorge nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie, dem Therapiemonitoring während einer Erhaltungstherapie, der Nachsorge nach Abschluss der Rezidivtherapie, sowie der Nachsorge nach dem fünften Jahr seit

Erstdiagnose für eine sogenannte „Survivorship“-Gruppe unterschieden werden [1]. Den Paradigmenwechsel in der Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sowie die Forderung der Leitlinie greift das Projekt der Charité „Survivorship Clinic - Sprechstunde für Langzeitüberlebende mit gynäkologischer Tumorerkrankung als neue Versorgungsform“ auf. Das Projekt bietet Frauen, deren gynäkologische Krebserkrankung mehr als fünf Jahre zurückliegt, eine spezialisierte Sprechstunde an. Es soll geprüft werden, ob diese die Lebensqualität der Betroffenen verbessert [63].

Insgesamt ermöglicht es der Fortschritt in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, mit einer Verbesserung der operativen Therapie und der Einführung einer zielgerichteten Erhaltungstherapie, immer mehr Biomarker-ausgewählten¹ Patientinnen lange krankheitsfrei zu leben, ein Langzeitüberleben zu erreichen oder sogar geheilt zu werden.

¹ BRCA1/2-Mutation und/oder GIS

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die kurative Intention der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Das Ziel der Primärtherapie bei jeder Biomarker-ausgewählten² Patientin mit fortgeschrittenem, operablem Ovarialkarzinom bei Erstdiagnose ist die Heilung. Für den kurativen Ansatz der Primärtherapie ist neben dem Ergebnis der Primäroperation die Durchführung einer Erhaltungstherapie essenziell.

Den Stellenwert der Erhaltungstherapie bestätigen die Daten der Studie SOLO1 zu Olaparib als Monotherapie bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation und fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren waren noch 52% der mit Olaparib behandelten Patientinnen rezidivfrei. Im Gegensatz dazu waren nur 22% der Patientinnen unter Placebo zu diesem Zeitpunkt rezidivfrei [64].

Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes bedeutet das Auftreten eines Rezidivs, dass der Versuch der Heilung gescheitert ist. Die Patientin geht in eine palliative Therapiesituation über [65]. Dies entspricht genau jener vom G-BA getroffenen Definition der Patientenrelevanz von Rezidiven [66-78].

Rezidive treten gemäß einer Analyse der AGO-Datenbank bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom vorwiegend im Zeitraum zwischen zwei und drei Jahren nach Abschluss der Primärtherapie auf [79]. Bestätigend zeigt sich auch in der Studie SOLO1 für Patientinnen mit BRCA1/2-mutierter Tumorerkrankung, dass nach vier Jahren Beobachtungszeit nur noch wenige neue Rezidive auftreten [80]. Innerhalb von fünf Jahren medianer Nachbeobachtungszeit wurde für mehr als die Hälfte der Patientinnen unter der Olaparib-Monotherapie der Übergang in die palliative Therapiesituation vermieden, die Chance auf Heilung blieb erhalten. Dies galt hingegen nur für ein Fünftel der Patientinnen unter Placebo [64].

Auch die 5-Jahres-Daten der Phase-III-Studie PAOLA-1 decken den Hochrisikozeitraum für die Entstehung von Rezidiven ab [81]. Valide Aussagen hinsichtlich der Rezidivrate sind somit basierend auf den Studien SOLO1 und PAOLA-1 möglich.

² BRCA1/2-Mutation und/oder GIS

Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Erstlinien-Erhaltungstherapie durch die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab bei HRD-positiven Patientinnen

Vor Einführung der PARP-Inhibitoren in die Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms und unter Betrachtung der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten bestand für Patientinnen ein hoher Bedarf an neuen Biomarker-spezifischen Therapieoptionen mit folgenden Eigenschaften:

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

Laut einer Befragung von 1.954 Patientinnen mit primärem und rezidiviertem Ovarialkarzinom, die zwischen 2013 und 2016 durchgeführt wurde, sind die drei Hauptziele einer Erhaltungstherapie: Eine Erhöhung der Heilungschancen (73%), eine Verbesserung der Lebensqualität (47%) und ein Verzögern des Tumorwachstums (37%) [82].

Für die Betroffenen besteht ein hoher medizinischer Bedarf an effektiven und gut verträglichen Behandlungsmöglichkeiten, die als Erhaltungstherapie die Chance auf Heilung aufrechterhalten, indem Rezidive verhindert werden bzw. der krankheits- und symptomfreie Zeitraum verlängert wird. Nachfolgende (zytotoxische) Therapien sollen vermieden oder hinausgezögert werden. Die Therapie soll eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bewirken können. Der Erhalt der Lebensqualität der Patientin ist dabei von großer Bedeutung [82]. Ein weiterer wichtiger Aspekt einer Erhaltungstherapie besteht darin, die nachfolgenden Therapien nicht negativ zu beeinflussen und im Idealfall einen längerfristigen positiven Effekt auch über nachfolgende Therapien hinaus zu erreichen.

Der Erhaltungstherapie mit Einsatz von PARP-Inhibitoren kommt in der klinischen Praxis inzwischen eine große Bedeutung zu. So stellen die PARP-Inhibitoren laut Aussage von medizinischen Experten eine „nicht mehr wegzudenkende Säule der Standardtherapie beim Ovarialkarzinom in verschiedenen Krankheitsstadien“ dar [83]. Im Jahr 2019 erfolgte zunächst die Zulassung von Olaparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie in der Erstlinie auf Basis der Daten der Studie SOLO1, wodurch der therapeutische Bedarf für Patientinnen ohne vorhergehende Therapie mit Bevacizumab und mit vorliegender BRCA1/2-Mutation gedeckt wurde [84, 85]. Die Monotherapie mit Olaparib hat sich innerhalb kurzer Zeit als wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption in der Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation etabliert [62, 86]. Die 7-Jahres-Daten der Studie SOLO1 zeigen für Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation nun, zusätzlich zu den Vorteilen in den Endpunkten progressionsfreies Überleben und Rezidive, bei einer Datenreife von 38,1%, auch einen Vorteil der Olaparib-

Monotherapie gegenüber Placebo im Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,55 [0,40; 0,76]; $p=0,0004$). Das mediane Überleben wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nur im Placebo-Arm erreicht (75,2 Monate) [87].

Nachfolgend wurde im Jahr 2020 als weiterer PARP-Inhibitor Niraparib auf Grundlage der Daten der Studie PRIMA als Monotherapie zur Erhaltungstherapie unabhängig vom Biomarker-Status zugelassen [88-90]. Für Niraparib wurde bisher keine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt [91].

Patientinnen erhalten mit der ebenfalls im Jahr 2020 erfolgten Zulassung der Kombinationstherapie aus Olaparib und Bevacizumab eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption mit antitumoraler Wirksamkeit, welche den therapeutischen Bedarf der Patientinnen über bestehende Therapiemöglichkeiten hinaus deckt. Dies betrifft auch die Verfügbarkeit einer Erstlinien-Erhaltungstherapie für Patientinnen, die auf die Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angesprochen haben, sowie die Erweiterung der zielgerichteten Therapieoptionen für diese Patientinnen über den BRCA1/2-Mutationsstatus hinaus auf Patientinnen mit Nachweis einer GIS.

Die Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab führt als dritte Säule der Primärtherapie für Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation und/oder GIS nach einer zweijährigen Behandlung in der Erstlinientherapie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Lebensqualität wird im Vergleich zur zVT über die Therapiedauer besser erhalten. Das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung kann im Beobachtungszeitraum vermieden und die Chance auf Heilung erhalten werden (siehe Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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

Die im Folgenden aufgeführten Angaben zu epidemiologischen Maßzahlen wurden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) und dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI entnommen [10, 92]. Zusätzlich wurden Daten aus Registern deutscher Bundesländer sowie aus der QS-OVAR herangezogen [59, 93-97].

Inzidenz für Ovarial-, Eileiter- und primäres Peritonealkarzinom

In Deutschland entfallen 3,1% aller bösartigen Neubildungen und 5,1% aller Krebssterbefälle bei Frauen auf Krebserkrankungen der Eierstöcke (ICD-10 C56) [10]. Das Ovarialkarzinom stellte mit etwa 7.300 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2018 die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau dar [10]. Die Erkrankungsraten am Ovarialkarzinom nehmen in Deutschland seit der Jahrtausendwende deutlich ab. Im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI wurde für das Jahr 2022 eine Inzidenz des Ovarialkarzinoms von 6.800 Fällen prognostiziert. Dies entspricht einer rohen Erkrankungsrate von 16,2 pro 100.000 Einwohner. Das relative 5-Jahres-Überleben lag in Deutschland für die Jahre 2017/18 bei etwa 42%, das relative 10-Jahres-Überleben bei 33% [10].

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, liegt das mittlere Erkrankungsalter für das Ovarialkarzinom bei 69 Jahren, wobei das Erkrankungsrisiko mit dem Alter ansteigt (siehe Abbildung 1) [10].

Um dem vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung zu tragen, wird die Inzidenz für Ovarialkarzinome (C56: Bösartige Neubildung des Ovars), Eileiterkarzinome (C57.0: Tuba uterina) sowie primäre Peritonealkarzinome (C48.1: Näher bezeichnete Teile des Peritoneums, C48.2: Peritoneum, nicht näher bezeichnet) berücksichtigt. Als Basis für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen mit C48.1 und C48.2 wird aus der Datenbank des ZfKD der ICD-10-Code C48 herangezogen, für C57.0 wird der ICD-10-Code C57 herangezogen.

In der Datenbank des ZfKD sind die Inzidenzen für die ICD-10-Codes C56 (Bösartige Neubildung des Ovars), C48 (Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums) und C57 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane) für die Jahre 1999-2018 abrufbar. Anhand dieser Daten und unter der Annahme eines gleichbleibend abnehmenden Trends, wurden die Inzidenzen (2010-2018) mittels linearer Regression bis zum Jahre 2022 extrapoliert [92, 98]:

- C56 (ZfKD): $y = -91,6x + 8.144$; $R^2 = 0,768$
- C48 (ZfKD, Frauen): $y = 22,833x + 474,72$; $R^2 = 0,7618$
- C57 (ZfKD): $y = 32,617x + 654,69$; $R^2 = 0,9249$

Für das Jahr 2022 ergeben sich extrapoliert 6.953 Fälle für C56, 772 Fälle für C48 und 1.079 Fälle für C57 (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz für ICD-10 C56, C48 (Frauen) und C57 von 2010-2018 (ZfKD) und Extrapolation für 2022

Quelle	Jahr	C56	C48	C57
ZfKD	2010	8.226	521	718
ZfKD	2011	7.992	542	678
ZfKD	2012	7.709	497	746
ZfKD	2013	7.709	603	778
ZfKD	2014	7.444	522	825
ZfKD	2015	7.737	623	866
ZfKD	2016	7.596	624	893
ZfKD	2017	7.462	666	943
ZfKD	2018	7.299	702	913
Extrapolation	2022	6.953	772	1.079

Quellen: [92, 98].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Inzidenz von 6.953 Neuerkrankungen im Jahr 2022 für C56 kann direkt zur Ermittlung der Inzidenz des vorliegenden Anwendungsgebietes herangezogen werden. Die ICD-10-Codes C48 und C57 enthalten jedoch Entitäten, die nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen. Daher wird eine weitere Differenzierung vorgenommen und es werden die Sub-Codes C48.1, C48.2 und C57.0 betrachtet.

Für die Sub-Codes C48.1, C48.2 und C57.0 liefert die Datenbank des ZfKD keine Daten zur Inzidenz. Es konnten jedoch Angaben aus Krebsregistern einzelner deutscher Bundesländer ermittelt und herangezogen werden (Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein) [93-97]. In den Länderregistern lagen sowohl Zahlen für den jeweils übergeordneten ICD-10-Code vor als auch Zahlen für die benötigten Sub-Codes. Anhand der Daten aus den Jahren 2006-2018 und unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends, wurden die aufsummierten Werte der herangezogenen Landeskrebsregister mittels linearer Regression bis zum Jahre 2022 extrapoliert [98]:

- C48 (Länder, Frauen): $y=8,3571x+107,35$; $R^2=0,8607$
 - C48.1 (Länder, Frauen): $y=3,9176x+46,115$; $R^2=0,5393$
 - C48.2 (Länder, Frauen): $y=3,0604x+18,423$; $R^2=0,7181$
- C57 (Länder): $y=11,352x+170,62$; $R^2=0,8607$
 - C57.0 (Länder): $y=10,297x+79,692$; $R^2=0,8209$

Aus der Inzidenz des übergeordneten ICD-10-Codes und der Sub-Codes lassen sich für jedes Jahr die jeweiligen Anteile des Sub-Codes am übergeordneten ICD-10-Code errechnen (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenzdaten für ICD-10 C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0 aus Krebsregistern deutscher Bundesländer (Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein)

Jahr	C48 ^{a,b} (n)	C48.1 ^{a,b} (n)	Anteil C48.1 an C48 (%)	C48.2 ^{a,b} (n)	Anteil C48.2 an C48 (%)	C57 ^a (n)	C57.0 ^a (n)	Anteil C57.0 an C57 (%)
2006	120	46	38,3	24	20,0	194	87	44,8
2007	111	50	45,0	28	25,2	170	90	52,9
2008	133	62	46,6	22	16,5	237	133	56,1
2009	155	88	56,8	26	16,8	217	125	57,6
2010	147	76	51,7	26	17,7	216	129	59,7
2011	165	55	33,3	51	30,9	220	117	53,2

Jahr	C48 ^{a,b} (n)	C48.1 ^{a,b} (n)	Anteil C48.1 an C48 (%)	C48.2 ^{a,b} (n)	Anteil C48.2 an C48 (%)	C57 ^a (n)	C57.0 ^a (n)	Anteil C57.0 an C57 (%)
2012	145	54	37,2	37	25,5	243	144	59,3
2013	194	75	38,7	52	26,8	245	149	60,8
2014	173	63	36,4	45	26,0	284	186	65,5
2015	196	103	52,6	41	20,9	299	211	70,6
2016	178	77	43,3	43	24,2	305	214	70,2
2017	222	102	45,9	65	29,3	325	210	64,6
2018	217	105	48,4	58	26,7	296	178	60,1
Extrapolation 2022	249	113	45,4	70	28,1	364	255	70,1

Quellen: [93-98].
a: Summe der Inzidenzen aus den Krebsregistern der Bundesländer Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein.
b: Inzidenz für Frauen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Um die Inzidenz von C48.1, C48.2 und C57.0 für Deutschland insgesamt zu ermitteln, werden die Anteile des entsprechenden Sub-Codes aus den Länderregistern auf die extrapolierte Inzidenz der ZfKD-Daten des jeweils übergeordneten ICD-10-Codes angewendet. Für das Jahr 2022 errechnen sich für Deutschland 350 Fälle für C48.1, 217 Fälle für C48.2 und 756 Fälle für C57.0 (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz für ICD-10 C57 und C48 (ZfKD) sowie berechnete Inzidenzen für C48.1, C48.2 und C57.0 für das Jahr 2022

Jahr	C48	Anteil C48.1 (45,4%)	Anteil C48.2 (28,1%)	C57	Anteil C57.0 (70,1%)
2022	772 (Regression ZfKD 2010-2018)	350	217	1.079 (Regression ZfKD 2010-2018)	756

Quellen: [92, 98].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Aufgrund der Heterogenität von C48.1 und C48.2 besteht eine gewisse Unsicherheit, ob alle Patientinnen mit dieser Kodierung in das Anwendungsgebiet von Olaparib fallen. Um diese Unsicherheit abzubilden wird für die Patientenzahlen eine Spanne berücksichtigt. Aus den Inzidenzen für C56, C48.1, C48.2 und C57.0 wird die Summe exklusive C48.1/C48.2 als Untergrenze herangezogen und als Obergrenze die Summe inklusive C48.1/C48.2. Für das Jahr 2022 erhält man damit für das vorliegende Anwendungsgebiet 7.709-8.276 Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz für ICD-10 C56, C48.1, C48.2 und C57.0 für das Jahr 2022

Jahr	C56	C48.1	C48.2	C57.0	Gesamt
Untergrenze					
Inzidenz 2022	6.953	-	-	756	7.709
Anteil an Gesamt	90,2%	-	-	9,8%	100%
Obergrenze					
Inzidenz 2022	6.953	350	217	756	8.276
Anteil an Gesamt	84,0%	4,2%	2,6%	9,1%	100%
Quellen: [10, 98]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Während die Zahlen für das Ovarialkarzinom im Allgemeinen auf einer sehr breiten Datenbasis fußen, sind epidemiologische Kenn- oder Schätzzahlen für die distinkte Zielpopulation von Olaparib bisher wenig erhoben worden. Im Folgenden werden daher Informationen aus einer Reihe separater Veröffentlichungen zum Ovarialkarzinom zusammengeführt. Bei Bedarf werden Zahlenspannen herangezogen, um Unterschiede verschiedener Quellen abzubilden und resultierende Unsicherheiten darzustellen. Da das Ovarialkarzinom mehr als 80% des vorliegenden Anwendungsgebietes ausmacht, wird nur von geringfügigen Abweichungen ausgegangen, wenn Zahlen vom Ovarialkarzinom auf das Eileiterkarzinom übertragen werden.

Primär wird für die im Folgenden dargestellte Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der QS-OVAR zurückgegriffen [59]. Ziel dieses seit 2004 durchgeführten Programms ist die Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland. Die AGO erfasst und analysiert dazu aktuelle Daten zur Qualität der Therapie, um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, welche Maßnahmen zur Qualitätssteigerung notwendig sind. Für die Erhebung werden alle Kliniken mit einer gynäkologischen Abteilung in Deutschland angeschrieben und zur (freiwilligen) Teilnahme aufgefordert. Neben der flächendeckenden Erhebung der Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland wird ebenso der Rezidiv- und Überlebensstatus der Patientinnen dokumentiert. Für alle nachfolgenden Berechnungen wurde aufgrund der höchsten Rückmeldungsrate und der Aktualität ausschließlich das Patientenkollektiv aus 2016 herangezogen.

Diese Ableitung der Zielpopulation erfolgt schrittweise analog Abbildung 3.

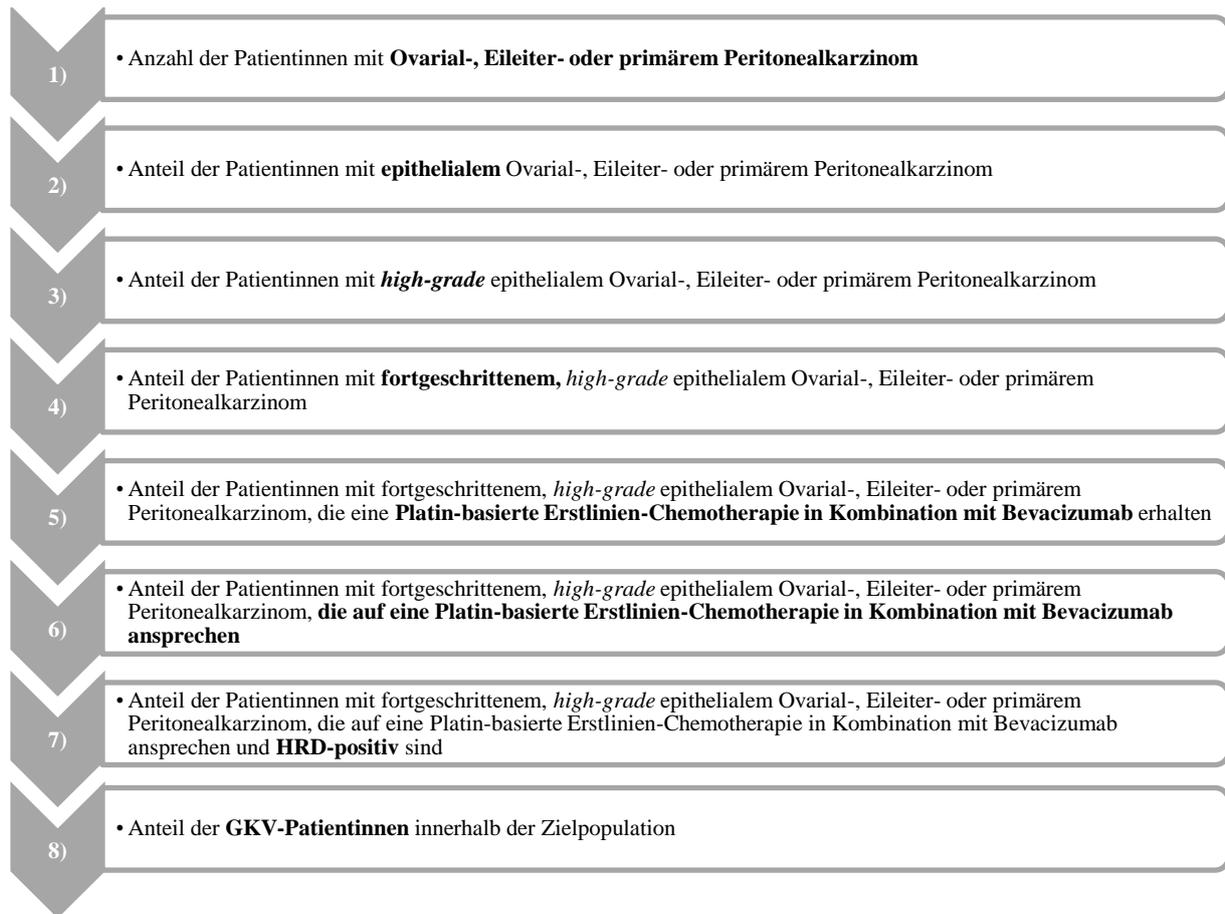


Abbildung 3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1) Anzahl der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Als Anzahl der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom wird die zuvor für das Jahr 2022 berechnete Inzidenz von 7.709-8.276 Patientinnen herangezogen (siehe Tabelle 3-6). Da für das Eileiterkarzinom und das Peritonealkarzinom lediglich näherungsweise Daten aus eigenen Berechnungen vorliegen, ist diese Zahl mit Unsicherheiten behaftet.

2) Anteil der Patientinnen mit epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Beim Ovarialkarzinom werden drei histologische Typen unterschieden: Tumoren der Epitheloberflächen, Keimzelltumoren und Karzinome von Stromazellen [4]. Nicht in die Indikation von Olaparib fallen Keimzelltumoren und Keimstrang-Stroma-Tumoren mit einem Anteil von etwa 2,5% an der Gesamtinzidenz aller Ovarialtumoren [99]. Der oben genannte Wert stammt aus dem Bericht vom Trent Cancer Registry, dem führenden Register für gynäkologische Krebserkrankungen innerhalb des *National Cancer Intelligence Network* (NCIN) des britischen *National Health Service* (NHS). Alle Inzidenz-, Mortalitäts- und Überlebensdaten stammen aus dem *United Kingdom Cancer Information Service* (UKCIS) vom April 2012, die Inzidenzdaten nach Morphologie aus *der National Cancer Data*

Repository (NCDR) Datenbank von 2009. Da es sich um europäische Daten handelt, kann eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen werden.

Zu den epithelialen Formen zählen auch Borderline-Tumoren, die durch ein niedriges malignes/invasives Potenzial charakterisiert sind und nicht in die Indikation von Olaparib fallen. Diese Herangehensweise wird durch das Vorgehen der AGO-Ovar bestätigt: in deren Auswertung gingen nur Patientinnen mit invasiven epithelialen Formen ein [59]. Der prozentuale Anteil an Patientinnen mit Borderline-Tumoren entspricht etwa 13,6% aller Ovarialtumoren [99].

Für invasive epitheliale Karzinome errechnet sich ein Anteil von 83,9% an der Jahresinzidenz von Ovarialkarzinomen (100%-13,6%-2,5%) [98, 99]. Der Anteil von 83,9% für epitheliale Karzinome wird unverändert auf das Jahr 2022 übertragen und ist daher mit gewissen Unsicherheiten behaftet. In der Literatur werden jedoch auch höhere Anteile für epitheliale Ovarialkarzinome berichtet. Eine Übersichtsarbeit aus den USA nennt beispielsweise einen Anteil von 95% für epitheliale Ovarialkarzinome [100]. Zur Berechnung der Patientenzahlen wird eine Spanne von 83,9-95% für invasive epitheliale Karzinome herangezogen, um entsprechende Unsicherheiten beim Anteil der epithelialen Ovarialkarzinome abzubilden.

Ausgehend von einer geschätzten Jahresinzidenz von 7.709-8.276 Neuerkrankungen für Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom im Jahre 2022 ergeben sich 6.468-7.862 Neuerkrankungen mit invasiven epithelialen Tumoren (exklusive Borderline-, Keimzell- und Keimstrang-Stroma-Tumoren).

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

Der Anteil an Patientinnen mit *high-grade* epithelialem Ovarialkarzinom wurde dem QS-OVAR Bericht entnommen. Bei 87,1% der Patientinnen mit primär diagnostiziertem epithelialem Ovarialkarzinom wurde in dieser Auswertung das Ovarialkarzinom histologisch den *high-grade* Tumoren zugeordnet [59].

Bezogen auf die geschätzte Anzahl von 6.468-7.862 Patientinnen mit epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom ergeben sich somit 5.634-6.848 Patientinnen mit *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.

4) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom

Der Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarialkarzinom kann ebenfalls dem QS-OVAR Bericht entnommen werden [59]. Bei 66,9% der ausgewerteten Patientinnen mit primär diagnostiziertem epithelialem Ovarialkarzinom lag ein *high-grade* epitheliales Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (FIGO-Stadium III-IV) vor.

Ausgehend von einer geschätzten Jahresinzidenz von 6.468-7.862 Neuerkrankungen an epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom im Jahr 2022, ergeben sich

somit 4.327-5.260 Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.

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

In der Auswertung der QS-OVAR hatten 39,4% der Patientinnen ein fortgeschrittenes, *high-grade* epitheliales Ovarialkarzinom und erhielten eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab mit anschließender Bevacizumab-Monotherapie nach abgeschlossener Chemotherapie [59].

Bezogen auf die geschätzte Anzahl an 6.468-7.862 Patientinnen mit epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom ergeben sich somit 2.548-3.098 Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab mit anschließender Bevacizumab-Erhaltungstherapie bekommen.

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

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

In der QS-OVAR werden keine Ansprechraten erfasst, daher wurde in der Auswertung der QS-OVAR das Ansprechen definiert als mindestens drei Monate Progressionsfreiheit nach Abschluss der Therapie. In der Auswertung der QS-OVAR hatten 37,1% der Patientinnen mit primär diagnostiziertem epitheliale Ovarialkarzinom ein fortgeschrittenes, *high-grade* epitheliales Ovarialkarzinom und sprachen auf die Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab an [59].

Bezogen auf die geschätzte Anzahl an 6.468-7.862 Patientinnen mit epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom ergeben sich somit 2.400-2.917 Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen.

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

Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass vor Einleitung der Therapie mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab der Nachweis einer HRD-Positivität erfolgen muss [84]. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation und/oder GIS [84].

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

Entsprechende Daten liefert beispielsweise die Studie PRIMA [101]. Diese Studie schloss Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem (FIGO III-IV), *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom ein, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie angesprochen haben. In der Studie PRIMA lagen bei 50,9% der Patientinnen HRD-positive Tumoren vor (definiert als Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation oder eines *Myriad Genetics myChoice-Scores* ≥ 42 für den HRD-Status oder beides). Da die Patientinnen in der Studie PRIMA zu ihrer Platin-basierten Chemotherapie im Regelfall kein Bevacizumab erhielten, weicht die Studienpopulation von den Patientinnen des Anwendungsgebietes von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab ab. Zusätzlich bietet die Zulassungsstudie für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab (PAOLA-1) Zahlen für die Anteile an HRD-positiven Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Anteil an HRD-positiven Patientinnen (definiert als Vorliegen einer tBRCA1/2-Mutation oder eines *Myriad Genetics myChoice-Scores* ≥ 42 für den HRD-Status) in der Studie PAOLA-1 betrug 48% [102]. Damit liegen die Anteile, obgleich der unterschiedlichen Patientenpopulationen, in einem ähnlichen Bereich und die Größenordnung erscheint plausibel. Weitere RCT, welche den HRD-Status in der relevanten Patientenpopulation erfassten, werden an dieser Stelle entweder aufgrund der Verwendung anderer Tests oder aufgrund der Verwendung anderer Schwellenwerte für das Vorliegen eines HRD-Status und damit gegebenenfalls mangelnder Vergleichbarkeit nicht herangezogen [103-106].

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

Bezogen auf die geschätzte Anzahl an 2.400-2.917 Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen, ergeben sich daraus 1.152-1.400 Patientinnen, die HRD-positiv sind.

Ableitung der Zielpopulation

Die oben beschriebenen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation werden in Tabelle 3-7 zusammengefasst. Für die Therapie mit Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet ergibt sich für das Jahr 2022 eine geschätzte Zahl von 1.152-1.400 Patientinnen in der Zielpopulation.

Tabelle 3-7: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation

(Teil-)Population (in %)	Anteil bezogen auf Schritt 1	Schätzzahl Jahresinzidenz ^a	Quelle(n)
1) Geschätzte Jahresinzidenz Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome in Deutschland 2022	100%	7.709-8.276	Eigene Berechnung ^b
2) Anteil epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome (83,9-95,0%)	83,9-95,0%	6.468-7.862	[99, 100]
3) Anteil <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome (87,1% bezogen auf Schritt 2)	73,1-82,7%	5.634-6.848	[59]
4) Anteil fortgeschrittene (FIGO III+IV), <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome (66,9% bezogen auf Schritt 2)	56,1-63,6%	4.327-5.260	[59]
5) Anteil <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome mit Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab (39,4% bezogen auf Schritt 2)	33,1-37,4%	2.548-3.098	[59]
6) Anteil <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome mit Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab (37,1% bezogen auf Schritt 2)	31,1-35,2%	2.400-2.917	[59]
7) Anteil HRD-positiv (48% bezogen auf Schritt 6)	14,9-16,9%	1.152-1.400	[102]
a: Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen. b: Basierend auf einer linearen Extrapolation der jeweiligen Fallzahlen für Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome [98]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Prävalenz

Der Veröffentlichung des RKI zum „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz in der Indikation Krebserkrankungen der Eierstöcke (Ovarialkarzinom; ICD-10 C56) im Jahr 2018 bei etwa 21.400 Fällen [10, 92]. Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2022 liegen nicht vor; das RKI merkt jedoch an, dass die Erkrankungs- und Sterberaten, über die gesamte Erkrankung betrachtet, seit der Jahrtausendwende abnehmen und auch die absoluten Fallzahlen leicht rückläufig sind [10]. Anhand der Daten für C56 aus der Datenbank des ZfKD und unter der Annahme eines gleichbleibend abnehmenden Trends, wird mittels linearer Regression (2010-2018) bis zum Jahr 2022 extrapoliert (C56: $y = -193,28x + 23.142$; $R^2 = 0,8632$). Hierdurch ergeben sich 20.629 Fälle für C56 für das Jahr 2022 (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prävalenz für ICD-10 C56 von 2010-2018 (ZfKD) und Extrapolation für 2022

Quelle	Jahr	C56
ZfKD	2010	23.249
ZfKD	2011	22.751
ZfKD	2012	22.453
ZfKD	2013	22.116
ZfKD	2014	21.836
ZfKD	2015	22.099
ZfKD	2016	22.012
ZfKD	2017	21.693
ZfKD	2018	21.368
Extrapolation	2022	20.629
Quellen: [92, 98]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Daten für C48 und C57 bzw. deren Sub-Codes sind in der Datenbank des ZfKD nicht verfügbar. Um die Prävalenz für das vorliegende Anwendungsgebiet mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen abschätzen zu können, werden näherungsweise die anhand der Inzidenz errechneten Anteile von C56 (90,2%) und C57.0 (9,8%) bezogen auf die Untergrenze bzw. von C56 (84,0%), C48.1 (4,2%), C48.2 (2,6%) und C57.0 (9,1%) bezogen auf die Obergrenze (siehe Tabelle 3-6) auf die extrapolierte 5-Jahres-Prävalenz für C56 angewendet. Durch dieses Vorgehen kann eine Über- oder Unterschätzung der Prävalenz für die Summe aus Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen vorliegen. Die 5-Jahres-Prävalenz mit 20.629 Fällen für C56 entspricht 84,0% bzw. 90,2% der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen. Daraus errechnet sich für Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen eine Prävalenz von 22.872-24.554 Patientinnen im Jahr 2022.

Zur Ermittlung der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation wird auf die Daten der QS-OVAR zurückgegriffen: wie beschrieben liegt der Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen und HRD-positiv sind, bei 14,9-16,9% aller Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom (siehe Tabelle 3-7). Angewandt auf die oben geschätzte 5-Jahres-Prävalenz von 22.872-24.554 Patientinnen erhält man für die 5-Jahres-Prävalenz im Anwendungsgebiet 3.408-4.150 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, *high-grade* epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen und HRD-positiv sind.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das RKI beschreibt in seiner aktuellen Erhebung „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ von 2021, dass sowohl die Erkrankungs- als auch die Sterberaten am Ovarialkarzinom seit der Jahrtausendwende kontinuierlich sinken [10]. Für die Zukunft kann zunächst davon ausgegangen werden, dass sich der abnehmende Trend bezüglich der Sterberaten fortsetzt, da neue Erkenntnisse und Verbesserungen bei der Diagnose eine Erkennung des Ovarialkarzinoms in früheren Stadien ermöglicht und weitere Entwicklungen in der Therapie des Ovarialkarzinoms zu längeren Überlebenszeiten beitragen. Da ein fortgeschrittenes Alter einen wichtigen negativen Prognosefaktor darstellt [1], muss allerdings angenommen werden, dass durch den demografischen Wandel ein gewisser gegenläufiger Trend hierzu gesetzt wird, der jedoch kurzfristig betrachtet in der Summe den Gesamteffekt vermutlich nicht ausgleicht. Für den Zeitraum der kommenden fünf Jahre ist daher zunächst nicht von einer signifikanten Änderung des Trends der vorangegangenen Jahre auszugehen.

Inzidenz

Für die Entwicklung der Inzidenz der nächsten fünf Jahre wird, analog zur Berechnung der Inzidenz für 2022, anhand der Daten aus der Datenbank des ZfKD für die Inzidenzen von C56, C48 sowie C57 (siehe Tabelle 3-3) eine Extrapolation durchgeführt und als Grundlage für die Bestimmung der Zielpopulation verwendet [98].

Anhand der extrapolierten Anteile der Sub-Codes bezogen auf C48 und C57 (Landeskrebsregister) wurden die Inzidenzen für C48.1, C48.2 und C57.0 berechnet. Aus C56, C48.1, C48.2 und C57.0 wurden entsprechend wieder Summen mit einer Unter- und Obergrenze gebildet. Wie oben beschrieben liegt der Anteil an Patientinnen in der Zielpopulation bei 14,9-16,9% aller Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom. Dieser Anteil wird nun auf die Unter- und Obergrenze aller Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom angewendet, um die Entwicklung der Inzidenz in der Zielpopulation abzubilden.

Prävalenz

Für die Entwicklung der Prävalenz der nächsten fünf Jahre, werden analog zur Berechnung der Prävalenz der Zielpopulation für 2022 pro Jahr näherungsweise die anhand der Inzidenz errechneten Anteile von C56, C48.1, C48.2 und C57.0 an allen Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen (siehe Tabelle 3-6 und obigen Abschnitt „Prävalenz“) auf die extrapolierte 5-Jahres-Prävalenz für C56 angewendet. Auch für die Prävalenz der nächsten fünf Jahre wurde eine Unter- und Obergrenze herangezogen. Aufgrund der fehlenden Prävalenz-Daten für C48 und C57 bzw. deren Sub-Codes kann dies zu einer Unter- oder Überschätzung der 5-Jahres-Prävalenz in der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-9: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in der Zielpopulation

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Inzidenz	1.149-1.399 ^a	1.139-1.392	1.130-1.385	1.121-1.377	1.112-1.370	1.103-1.363
Prävalenz	3.408-4.150	3.393-4.145	3.379-4.140	3.366-4.135	3.352-4.129	3.338-4.126

Basierend auf einer linearen Extrapolation der Fallzahlen aus den Jahren 2010-2018 des ZfKD des RKI [92, 98] und einem Anteil der Zielpopulation an der Gesamtheit der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom von 14,9-16,9%.

Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen.

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Olaparib (in Kombination mit Bevacizumab)	1.152-1.400	1.030-1.252

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3 wurden die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung dargestellt und dezidiert beide epidemiologischen Kennzahlen für die Zielpopulation von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ansprechen und HRD-positiv sind, hergeleitet. Daraus hervorgehend liegt die Inzidenz bei ca. 1.152-1.400 Patientinnen. Da es sich gemäß Fachinformation um eine Erstlinien-Erhaltungstherapie handelt [84], wird als Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation die Inzidenz herangezogen.

Patientinnen unter 18 Jahren sind nicht Teil der Zielpopulation, da Olaparib gemäß den Angaben der Fachinformation derzeit nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen indiziert ist [84]. Der durch das RKI bezifferte Altersgradient der Erkrankung (mittleres Erkrankungsalter 69 Jahre [10]) lässt jedoch vermuten, dass der Anteil dieser Altersgruppe an der Inzidenz nicht relevant ist. Daher wird an dieser Stelle keine Reduktion der Patientenzahlen vorgenommen.

8) Anteil der GKV-Patientinnen innerhalb der Zielpopulation

Patientinnen, die nicht im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, sind ebenfalls nicht Teil der Zielpopulation. Das Bundesministerium für Gesundheit weist in der aktuellen Veröffentlichung zur GKV (Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, 01.04.2022) eine Zahl von 73.315.858 Versicherten aus, darunter sind 37.958.587 Frauen [107]. Angerechnet auf eine weibliche Gesamtbevölkerung von 42.468.764 (Stand 31.03.2022) [108] resultiert daraus ein Anteil von 89,4% GKV-Versicherten. Mangels konkreter Zahlen zur Situation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch hier besteht.

Somit ergibt sich auf Basis der geschätzten Inzidenz eine Anzahl von **1.030-1.252 GKV-Patientinnen** im Jahr 2022 in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Olaparib (in Kombination mit Bevacizumab)	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV), <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist	erheblich	1.030-1.252
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

Die Methodik der Erhebung der öffentlich verfügbaren Quellen (ZfKD, Krebsregister der Bundesländer, Publikationen) ist den jeweiligen Quellen zu entnehmen. Für die Auswertung der QS-OVAR wird die Methodik entsprechend des Dokumentes „Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung QS-OVAR“ (Stand: 28.07.2020) in den folgenden Abschnitten beschrieben [59].

Methodik QS-OVAR

Die Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) ist Teil des Aktionsprogramms der Kommission Ovar der AGO mit dem Ziel, die Qualität der Therapie beim Ovarialkarzinom in Deutschland zu erfassen, zu analysieren und daraus Erkenntnisse zu gewinnen, die in Maßnahmen zur Qualitätssteigerung umgesetzt werden können. Dabei werden in ganz Deutschland alle Kliniken angeschrieben und zur Teilnahme aufgefordert. Im Rahmen der QS-OVAR werden jeweils alle Therapien bei Patientinnen mit der Erstdiagnose Ovarialkarzinom in einem definierten Zeitraum, dem dritten Quartal des jeweiligen Jahres, dokumentiert. Seit 2001 werden die Patientinnen für mindestens drei Jahre, seit 2008 für mindestens vier Jahre nachbeobachtet, die Beobachtung der Kohorte von 2016 wurde sogar auf fünf Jahre verlängert. Gegenstand dieser freiwilligen Qualitätssicherungsmaßnahme ist die flächendeckende Erhebung der Inzidenz von Ovarialkarzinomen in Deutschland, die Dokumentation von Operationsschritten und eingesetzten systemischen Therapien (Chemotherapien und zielgerichtete Therapien) bei den jeweils im dritten Quartal 2004, 2008, 2012 und 2016 neu diagnostizierten Patientinnen. Ebenso wird der Rezidiv- und Überlebensstatus dieser Patientinnen im *Follow-up* über vier Jahre verfolgt. Seit der „QS-OVAR 2008-2012“ werden die aufgetretenen Rezidive sowie deren Therapie auch über mehrere Therapielinien systematisch dokumentiert.

Details zur Qualitätssicherung QS-OVAR wurden bereits ausführlich publiziert [49]. Erhebungen für die QS-OVAR gliedern sich in zwei Phasen. In Phase I wird jeweils eine Versorgungsstrukturanalyse durchgeführt, bei der alle gynäkologischen Abteilungen in Kliniken in Deutschland angeschrieben werden, um Daten zur Inzidenz (Primärdiagnosen pro Jahr und Primärdiagnosen im dritten Quartal) und Versorgungssituation beim Ovarialkarzinom zu erfassen. Nicht antwortende Kliniken werden ein zweites Mal angeschrieben, ebenso Kliniken bei denen die Inzidenzangaben nicht plausibel erscheinen oder die Inzidenzzahlen den in der Phase II eingereichten Dokumentationsbögen widersprechen.

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

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

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

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

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

Daten der QS-OVAR Kohorte 2016

In die Patientendokumentation der QS-OVAR Kohorte 2016 wurden 928 im dritten Quartal 2016 primär diagnostizierte Patientinnen eingeschlossen. Um den Anteil, der in der QS-OVAR eingeschlossenen Patientinnen, an den in Deutschland in diesem Zeitraum insgesamt diagnostizierten Patientinnen zu berechnen, wurde auf die geschätzten Jahresinzidenzen von Ovarialmalignomen aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI zurückgegriffen, das allerdings nur Daten für „maligne Ovarialtumoren“ herausgibt (ICD-10 C56). Unter dem Sammelbegriff der malignen Ovarialtumoren verbergen sich so unterschiedliche Entitäten wie Keimzelltumoren, Stromazell-Tumoren, Sarkome und epitheliale Tumoren. Letztere beinhalten neben den invasiven (eigentlichen) Karzinomen des Kölomepithels auch die so genannten Borderline-Tumoren („*low malignant potential*“). Für Deutschland gibt es keine verlässlichen Angaben zur Verteilung der verschiedenen Typen. Legt man US-amerikanische Daten zugrunde, so sind 78,7% der malignen Ovarialtumoren invasive epitheliale Karzinome [109, 110].

Wird die Jahresinzidenz der invasiven epithelialen Karzinome anhand der Jahresinzidenz für ICD-10 C56 (2016) in Deutschland [10] berechnet, so ergeben sich 5.784 Patientinnen. Auf das

Quartal umgerechnet entspricht dies 1.446 Patientinnen. In die Erhebung der QS-OVAR vom dritten Quartal 2016 wurden 928 Patientinnen eingeschlossen. Die Anzahl an eingeschlossenen Patientinnen im dritten Quartal 2016 entspricht damit einem Anteil von 64,2% an der Inzidenz der invasiven epithelialen Karzinome für ein Quartal in Deutschland in 2016 (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Hochrechnung und Inzidenz invasives epitheliales Ovarialkarzinom

Diagnose	2016
Jahresinzidenz Ovarialmalignome (ICD-10 C56)	7.350
davon invasive epitheliale Ovarialkarzinome (prozentual)	78,7%
invasive epitheliale Ovarialkarzinome	~ 5.784
pro Quartal	~ 1.446
Eingeschlossen in der Erhebung QS-OVAR	928
Anteil der in der QS-OVAR eingeschlossenen Patientinnen	64,2%
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Bei der folgenden Darstellung geht es darum, eine epidemiologische Abschätzung zur Anzahl von Patientinnen durchzuführen, die an einem fortgeschrittenen *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom leiden, das auf die Erstlinientherapie mit Platin/Taxan+Bevacizumab angesprochen hat. Die Zielpopulation ist daher wie folgt definiert:

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

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

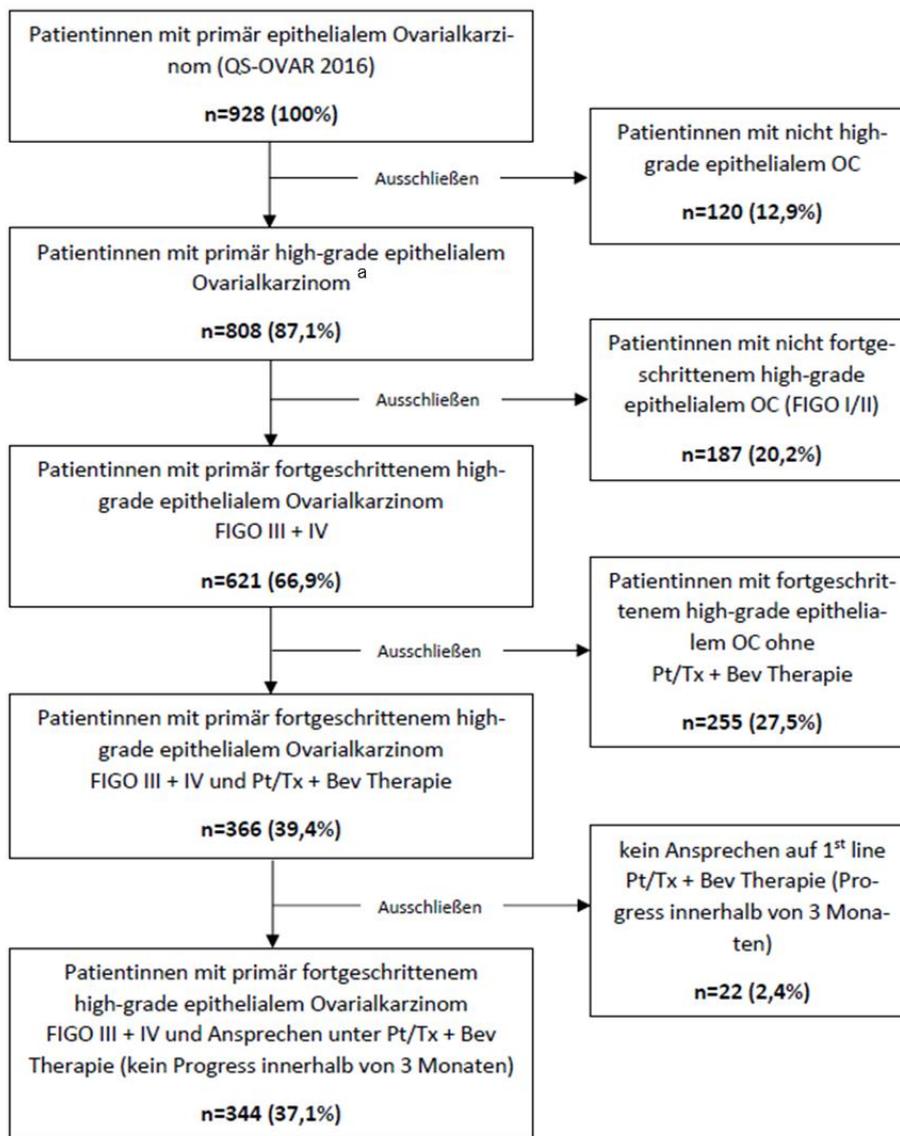


Abbildung 4: Flow Chart zur Zielpopulation (QS-OVAR Kohorte 2016)

a: High-grade epithelales Ovarialkarzinom: definiert durch serös-papilläre, endometrioide oder klarzellige Histologie mit Grading $G \geq 2$

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Übertragbarkeit der Auswertung der QS-OVAR

Wie der Methodik zu entnehmen ist, unterliegt die Erhebung im Rahmen der QS-OVAR einem hohen Qualitätsstandard und die im Zuge dessen erhobenen Daten werden als verlässlich eingestuft. Eine gute Übertragbarkeit der Daten auf die Patientinnen der Zielpopulation ist gegeben, da die Daten der QS-OVAR aus dem deutschen Versorgungskontext stammen und in der Auswertung mehr als die Hälfte der deutschen Patientinnen für das dritte Quartal 2016 eingeschlossen waren. Da sich die Auswertung jedoch auf das Erhebungsjahr 2016 bezieht, ist eine Übertragung auf das Jahr 2022 dennoch mit Unsicherheiten behaftet. Neben möglichen Veränderungen in der Inzidenz des Ovarialkarzinoms, betrifft dies insbesondere auch den Einsatz von Bevacizumab.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
2. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. Eighth edition. Wiley Blackwell. 2017:1-272.
3. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. Lancet. 2009;374(9698):1371-82.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin. 2011;61(3):183-203.
5. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Patientenleitlinie Eierstockkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen. Stand: April 2018. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/eierstockkrebs/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
7. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. Am J Pathol. 2010;177(3):1053-64.
8. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer. 2007;109(2):221-7.
9. Ryerson AB, Ehemann C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, et al. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2007;109(5):1053-61.
10. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2017/2018, 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 12.08.2022]
11. Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at German Cancer Conference 2014 and AGO State of the Art Meeting 2017. 2017.
12. Ezzati M, Abdullah A, Shariftabrizi A, Hou J, Kopf M, Stedman JK, et al. Recent Advancements in Prognostic Factors of Epithelial Ovarian Carcinoma. International Scholarly Research Notices. International Scholarly Research Notices. 2014;2014:1-10.
13. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial

- ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1992;47(2):159-66.
14. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(2):87-9.
 15. Society of Gynecologic Oncology. FIGO Ovarian Cancer Staging. 2014.
 16. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5284-93.
 17. Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011;42(7):918-31.
 18. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch.* 2017;470(2):125-42.
 19. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19(1):7-15.
 20. International Agency for Research on Cancer (IARC). Chapter 1: Tumours of the ovary. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, (Hrsg.). WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4. Auflage. 2014.
 21. Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Advances in anatomic pathology.* 2009;16(5):267-82.
 22. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2004;83(4):395-400.
 23. Gayther SA, Pharoah PD. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2010;20(3):231-8.
 24. Granström C, Sundquist J, Hemminki K. Population attributable fractions for ovarian cancer in Swedish women by morphological type. *Br J Cancer.* 2008;98(1):199-205.
 25. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci.* 2020;21(3).
 26. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marme F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One.* 2017;12(10):e0186043.
 27. Hauke J, Hahnen E, Schneider S, Reuss A, Richters L, Kommos S, et al. Deleterious somatic variants in 473 consecutive individuals with ovarian cancer: results of the observational AGO-TR1 study (NCT02222883). *J Med Genet.* 2019;56(9):574-80.
 28. Meindl A, Hahnen E, Arnold N. Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses. Vorerst relevante Genmutationen. *Gynäkologe.* 2014;47:735-40.
 29. 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.
 30. Eoh KJ, Kim JE, Park HS, Lee ST, Park JS, Han JW, et al. Detection of Germline Mutations in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Using Multi-Gene Panels: Beyond BRCA1/2. *Cancer Res Treat.* 2017.
 31. Inorvaia L, Passiglia F, Rizzo S, Galvano A, Listi A, Barraco N, et al. "Back to a false normality": new intriguing mechanisms of resistance to PARP inhibitors. *Oncotarget.* 2017;8(14):23891-904.

32. Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2017;4:4.
33. Konecny GE, Kristeleit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br J Cancer.* 2016;115(10):1157-73.
34. O'Sullivan CC, Moon DH, Kohn EC, Lee JM. Beyond Breast and Ovarian Cancers: PARP Inhibitors for BRCA Mutation-Associated and BRCA-Like Solid Tumors. *Front Oncol.* 2014;4:42.
35. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-28.
36. Myriad Genetic Inc. Myriad myChoice HRD Technical Specifications. 2017. Verfügbar unter: <https://myriad-web.s3.amazonaws.com/myChoice/downloads/myChoiceHRDTechSpecs.pdf>. [Zugriff am: 14.09.2022]
37. Ryland GL, Doyle MA, Goode D, Boyle SE, Choong DY, Rowley SM, et al. Loss of heterozygosity: what is it good for? *BMC Med Genomics.* 2015;8:45.
38. Jenner ZB, Sood AK, Coleman RL. Evaluation of rucaparib and companion diagnostics in the PARP inhibitor landscape for recurrent ovarian cancer therapy. *Future Oncol.* 2016;12(12):1439-56.
39. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S161-92.
40. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-59.
41. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3621-7.
42. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):83-9.
43. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):493-8.
44. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol.* 2016;140(2):215-20.
45. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer.* 2009;115(6):1234-44.
46. Querleu D, Ray-Coquard I, Classe JM, Auccouturier JS, Bonnet F, Bonnier P, et al. Quality indicators in ovarian cancer surgery: report from the French Society of Gynecologic Oncology (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique, SFOG). *Ann Oncol.* 2013;24(11):2732-9.

47. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(7):1354-63.
48. Fotopoulou C, Concin N, Planchamp F, Morice P, Vergote I, du Bois A, et al. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(4):436-40.
49. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Daten der QS-OVAR der AGO Studiengruppe, unterstützt von AGO Kommission OVAR, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Nordost-Deutsche Gesellschaft für Gyn. Onkologie (NOGGO). *Frauenarzt*. 2020;61(3):182-8.
50. NHS Scotland. Ovarian Cancer - Clinical Quality Performance Indicators (v4.0 June 2021). 2013. Verfügbar unter: https://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx. [Zugriff am: 12.08.2022]
51. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Kerkmann M, Lamparter C, et al. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Congress 2019 and published in *FRAUENARZT* 3/2020. 2021.
52. Deutsche Krebshilfe und Deutsche Krebsgesellschaft. Die Blauen Ratgeber 04: Krebs der Eierstöcke - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Krebs-der-Eierstoecke_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
53. Ataseven B, Chiva LM, Harter P, Gonzalez-Martin A, du Bois A. FIGO stage IV epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer revisited. *Gynecologic Oncology*. 2016;142(3):597-607.
54. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(17):1320-9.
55. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
56. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.
57. Oza A, Cook A, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann J, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928-36.
58. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin® (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2022.
59. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Kerkmann M, Lamparter C, et al. Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung „QS-OVAR“. Presented in parts at European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Congress 2019 and published in *FRAUENARZT* 3/2020. 2020.

60. DiSilvestro P, Alvarez Secord A. Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer: Is it ready for prime time? *Cancer Treat Rev.* 2018;69:53-65.
61. Elyashiv O, Wong YNS, Ledermann JA. Frontline Maintenance Treatment for Ovarian Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(8):97.
62. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. März 2020. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
63. Survivorship Clinic. Sprechstunde für Langzeitüberlebende mit gynäkologischer Tumorerkrankung als neue Versorgungsform. 2021. Verfügbar unter: <https://survivorship-clinic.de/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
64. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. *Annals of Oncology.* 2020;31 (suppl_4):S551-S89.
65. Mahner S, Wölber L, Hilpert F, Baumann K, Kommoss S, N DG. Innovationen in der medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms. *Gynäkologe.* 2014;47:1-8.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvant, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie). 2018. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/376/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, BRAF-V600-Mutation, Kombination mit Trametinib, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/388/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/381/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/451/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trametinib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/387/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Neratinib (Mammakarzinom, HR+, HER2+, adjuvante Therapie). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [Internet]. 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/510/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium,

- HER2+, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/515/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Melanom, adjuvante Therapie). 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/667/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie). 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/728/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie). 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/713/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, entzündlich oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvanz, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie). 2016. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/188/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie). 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/645/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, lokal fortgeschritten oder entzündlichem oder früh mit hohem Rezidivrisiko, neoadjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie). 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/644/>. [Zugriff am: 12.08.2022]
79. du Bois A, Heitz F, Reuss A. Survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer-adapted to SOLO-1 selection criteria- a meta-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)-OVAR meta-data base including 4,856 patients. 2019.
80. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1721-31.
81. Ray-Coquard I. Proffered Paper session (Gynaecological cancers): LBA29 - Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). *Ann Oncol.* 2022;33 (suppl_7):S808-S69.
82. Rohr I, Alavi S, Richter R, Keller M, Chekerov R, Oskay-Ozcelik G, et al. Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(4):509-14.

83. Pohlmann B-K. Zwei Zulassungserweiterungen für Olaparib Filmtabletten: Erhaltungstherapie Olaparib plus Bevacizumab beim primär fortgeschrittenen, HRD-positiven OC und erster PARP-Inhibitor beim mCRPC mit BRCA1/2-Mutation. *Trillium Krebsmedizin*. 2021;30(1):56-7.
84. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: September 2022.
85. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Olaparib (Lynparza®). Modul 2: Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. Stand: 08.07.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3152/2019-07-08_Modul2_Olaparib.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
86. Sehoul J. Primär- und Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *Trillium Krebsmedizin*. 2020(TK Heft 4).
87. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2201549.
88. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. Zejula® (Niraparib) 100 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2022.
89. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung Niraparib (Zejula®). Modul 2: Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. Stand: 23.11.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4232/2020-11-23_Modul2_Niraparib.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
90. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. Zejula® (Niraparib) 100 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022.
91. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung Niraparib (Zejula®). Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 23.11.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4234/2020-11-23_Modul4A_Niraparib.pdf. [Zugriff am: 01.09.2022]
92. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: Inzidenz und Prävalenz für C48; C56; C57. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html;jsessionid=F0B4C291298D052051FC76F3FAFDED04.1_cid372. [Zugriff am: 11.08.2022]
93. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>. [Zugriff am: 11.08.2022]
94. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. 2022. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age/>. [Zugriff am: 11.08.2022]
95. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>. [Zugriff am: 11.08.2022]
96. Landeskrebsregister NRW. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. 2022. Verfügbar unter:

- <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline/>.
[Zugriff am: 11.08.2022]
97. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/datenbankabfrage>. [Zugriff am: 11.08.2022]
 98. AstraZeneca. Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung für die Jahre 2023-2027 und Ableitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2022.
 99. Trent Cancer Registry. Overview of Ovarian Cancer in England: Incidence, Mortality and Survival. 2012.
 100. Desai A, Xu J, Aysola K, Qin Y, Okoli C, Hariprasad R, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med.* 2014;3(1):1-8.
 101. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-402.
 102. AstraZeneca. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Olaparib vs. Placebo in Patients with Advanced FIGO Stage IIIB – IV High Grade Serous or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer treated with standard First Line Treatment, Combining Platinum-Taxane Chemotherapy and Bevacizumab Concurrent with Chemotherapy and in Maintenance (PAOLA-1) - Clinical Study Report. D0817C00003. 2019.
 103. Monk BJ, Coleman RL, Fujiwara K, Wilson MK, Oza AM, Oaknin A, et al. ATHENA (GOG-3020/ENGOT-ov45): a randomized, phase III trial to evaluate rucaparib as monotherapy (ATHENA-MONO) and rucaparib in combination with nivolumab (ATHENA-COMBO) as maintenance treatment following frontline platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(12):1589-94.
 104. Hardesty M, Krivak T, Wright G, Hamilton E, Fleming E, Belotte J, et al. Phase II OVARIO Study of niraparib + bevacizumab therapy in advanced ovarian cancer following front-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. *Gynecologic Oncology.* 2021;162:S17.
 105. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(25):2403-15.
 106. Yin R, Li N, Wu L, Wang J, Zhu J, Pan L, et al. Efficacy of niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer in phase 3 PRIME study: A subgroup analysis by response to first-line platinum-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(16_suppl):5551-.
 107. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Juli 2022. Stand: 1. August 2022. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. [Zugriff am: 11.08.2022]
 108. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit auf Grundlage des Zensus 2011. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 11.08.2022]

109. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer*. 2003;97(10 Suppl):2615-30.
110. du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J. Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001. *Zentralbl Gynakol*. 2005;127(01):9-17.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel					
1. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365 Tage ^a	1 Tag pro Behandlung
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	15,7 Gaben ^b	1 Tag pro Behandlung
2. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)		kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365 Tage ^a	1 Tag pro Behandlung
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	15,7 Gaben ^b	1 Tag pro Behandlung
2. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Gabe von Olaparib ist in der Regel auf zwei Jahre beschränkt (dies entspricht insgesamt 730 Tagen).</p> <p>b: Bevacizumab wird für maximal 15 Monate verabreicht (inklusive der Gaben in Kombination mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie). In 15 Monaten sind insgesamt 21,7 Zyklen alle drei Wochen möglich. Abzüglich der 6 Zyklen, die gemäß Fachinformation von Bevacizumab zusammen mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie erfolgen, verbleiben noch 15,7 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit Olaparib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Olaparib

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

Die Behandlung mit Olaparib wird bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu zwei Jahre fortgeführt, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach zwei Jahren, die nach Ansicht des Arztes oder der Ärztin weiterhin von einer fortdauernden Behandlung profitieren können, können länger als zwei Jahre behandelt werden [1].

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

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

Bevacizumab

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

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

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

Behandlung mit Olaparib und Bevacizumab in der vorliegenden Therapiesituation

Dem Anwendungsgebiet entsprechend wird Olaparib in Kombination mit Bevacizumab nach Beendigung der Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab begonnen, wenn ein vollständiges oder partielles Ansprechen auf die Platin-basierte Erstlinientherapie vorliegt [1]. Als zVT hat der G-BA im Beschluss zu Olaparib vom 03.06.2021 die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab genannt [5]. Die initiale Behandlung mit Bevacizumab in Kombination mit der primären Chemotherapie ist demzufolge weder Bestandteil der Therapie mit Olaparib noch der zVT. Bei der Darstellung der Kosten wird dieser Therapieabschnitt entsprechend nicht berücksichtigt.

Bevacizumab wird über einen maximalen Zeitraum von 15 Monaten verabreicht (inklusive der Gaben in Kombination mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie). In 15 Monaten sind insgesamt 21,7 Zyklen Bevacizumab alle drei Wochen möglich. Abzüglich der 6 Zyklen, die gemäß Fachinformation von Bevacizumab zusammen mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie erfolgen, verbleiben in der vorliegenden Therapiesituation noch 15,7 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit Olaparib.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365 ^a
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	15,7 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
2. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)		kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365 ^a
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
1. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	alle 3 Wochen als intravenöse Infusion	15,7 ^b
2. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Die Gabe von Olaparib ist in der Regel auf zwei Jahre beschränkt (dies entspricht insgesamt 730 Tagen).</p> <p>b: Bevacizumab wird für maximal 15 Monate verabreicht (inklusive der Gaben in Kombination mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie). In 15 Monaten sind insgesamt 21,7 Zyklen alle drei Wochen möglich. Abzüglich der 6 Zyklen, die gemäß Fachinformation von Bevacizumab zusammen mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie erfolgen, verbleiben noch 15,7 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit Olaparib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel					
1. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	365 Tage ^a	600 mg (\cong 4 Tabl.) (2x täglich 2 Tabl. à 150 mg)	219.000 mg (\cong 1.460 Tabl.)
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		15,7 Tage ^b	1.030,5 mg ^c	16.178,85 mg
2. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)		365 Tage ^a	600 mg (\cong 4 Tabl.) (2x täglich 2 Tabl. à 150 mg)	219.000 mg (\cong 1.460 Tabl.)
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	15,7 Tage ^b	1.030,5 mg ^c	16.178,85 mg
2. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-	-
<p>a: Die Gabe von Olaparib ist in der Regel auf zwei Jahre beschränkt (dies entspricht insgesamt 730 Tagen).</p> <p>b: Bevacizumab wird für maximal 15 Monate verabreicht (inklusive der Gaben in Kombination mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie). In 15 Monaten sind insgesamt 21,7 Zyklen alle drei Wochen möglich. Abzüglich der 6 Zyklen, die gemäß Fachinformation von Bevacizumab zusammen mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie erfolgen, verbleiben noch 15,7 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit Olaparib.</p> <p>c: Die Dosierung von Bevacizumab beträgt 15 mg/kg Körpergewicht. Das durchschnittliche Körpergewicht von Frauen in Deutschland beträgt 68,7 kg entsprechend Mikrozensus 2017. Daraus errechnet sich eine durchschnittliche Dosis von 1.030,5 mg pro Gabe.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Olaparib

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

Bevacizumab

Gemäß Vorgabe der aktuellen Fachinformation beträgt die empfohlene Bevacizumab-Dosierung 15 mg/kg Körpergewicht [2, 3]. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg bei Frauen in Deutschland [6] errechnet sich eine Dosis von 1.030,5 mg pro Gabe.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Olaparib	Lynparza® (AstraZeneca) 4.945,66 € (Packung mit 112 Tabletten à 150 mg)	4.664,73 € (4.945,66 €–279,16 €–1,77 €)
Bevacizumab	Aybintio® (Organon Health.) 1.553,30 € (Durchstechflasche mit 400 mg (25 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	1.466,11 € (1.553,30 €–85,42 €–1,77 €)
	Aybintio® (Organon Health.) 396,98 € (Durchstechflasche mit 100 mg (25 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	373,86 € (396,98 €–21,35 €–1,77 €)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.08.2022) entnommen. Die Kostenberechnung wird im Folgenden beispielhaft erklärt:

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

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a Sozialgesetzbuch (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 3-17 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für Olaparib werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA beim aktuellsten abgeschlossenen Verfahren zu Olaparib [7].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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 € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel						
1. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	60.808,09 €	-	-	60.808,09 €
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		63.644,66 €	-	-	63.644,66 €
2. Jahr	Olaparib (Erhaltungstherapie)		60.808,09 €	-	-	60.808,09 €
	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
1. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11	63.644,66 €	-	-	63.644,66 €

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 € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
2. Jahr	Fortführung der Bevacizumab-Therapie (Erhaltungstherapie)		-	-	-	_ ^b
<p>Quelle: [8].</p> <p>a: Für Olaparib werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt. Für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT fallen bezüglich Bevacizumab keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen sowie der Hilfstaxe an.</p> <p>b: Nach Beendigung der Bevacizumab-Gabe ist für die Patientinnen gemäß der S3-Leitlinie eine symptomorientierte Nachsorge empfohlen. Die Nachsorge umfasst die Erkennung von Rezidiven, das Angebot und die Einleitung rehabilitativer Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung sowie den Einsatz von Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität [9]. Die dadurch entstehenden Kosten der zVT im zweiten Behandlungsjahr sind daher patientenindividuell unterschiedlich und nicht genau bezifferbar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Im Folgenden wird ausgeführt, welche Parameter die Versorgungsanteile beeinflussen können.

HRD-Testung als Voraussetzung zur Anwendung

Der Fachinformation von Olaparib ist zu entnehmen, dass vor Einleitung der Therapie mit Olaparib in Kombination mit Bevacizumab der Nachweis einer HRD-Positivität erfolgen muss. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder GIS [1].

Kontraindikationen

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

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

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

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

Therapieabbrüche

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

- Auftretende Fälle von Nebenwirkungen (in Kombination mit Bevacizumab z. B. Anämie, Erbrechen, Übelkeit, Fatigue/Asthenie), sofern dies als notwendig erachtet wird.
- Patientinnen, die eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen.

- Patientinnen, bei denen ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) und/oder eine akute myeloische Leukämie (AML) während der Therapie festgestellt werden.
- Patientinnen, die neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln, oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird.

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

Ambulanter Versorgungsbereich

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und von Bevacizumab entstammen den entsprechenden Fachinformationen [1-3]. Der Preis der Arzneimittel wurde der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.08.2022). Die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte (Herstellerrabatt und Apothekenrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V (zuletzt geändert durch Artikel 8 G v. 28.6.2022 | 969); <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html> bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband) berechnet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza[®] (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: September 2022.
2. Samsung Bioepis NL B. V. Fachinformation. Aybintio[®] (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021.
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin[®] (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2022.
4. Prat J, (for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):1-5.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7568/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
6. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 12.08.2022]

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4858/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.08.2022]
8. AstraZeneca. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2022.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>. [Zugriff am: 12.08.2022]

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 aktuell verfügbaren Fachinformation 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

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

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

Dosierung

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

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit Bevacizumab oder 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 Bevacizumab

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

Dauer der Behandlung

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

Patientinnen können die Behandlung mit Lynparza fortführen bis zur radiologischen Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder für bis zu 2 Jahre, wenn nach 2-jähriger Behandlung die Erkrankung radiologisch nicht nachweisbar ist. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach 2 Jahren, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung mit Lynparza profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden. Für die empfohlene Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab wird auf die Fachinformation für Bevacizumab verwiesen. Die Gesamtdauer der Behandlung mit Bevacizumab, die sowohl den Zeitraum in Kombination mit Chemotherapie als auch den Zeitraum der Erhaltungstherapie umfasst, beträgt maximal 15 Monate (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Vergessene Dosis

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

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

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

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

Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten 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 der Fachinformation). Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden.

Patienten nicht kaukasischer Abstammung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

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

Gegenanzeigen

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 *BRC*Am Platin-sensitivem rezidiertem 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 der Fachinformation). Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

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

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel

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

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

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

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von 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, Enthaltensamkeit 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 ≥ 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%).

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

Unerwünschte Ereignisse führten bei Anwendung in Kombination mit Bevacizumab zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion von Olaparib bei 57% der Patientinnen und führten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie von Olaparib/Bevacizumab bzw. Placebo/Bevacizumab bei 20% bzw. 6% der Patientinnen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion führten, waren Anämie (22%), Übelkeit (10%) und Fatigue/Asthenie (5%). Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führten, waren Anämie (3,6%), Übelkeit (3,4%) und Fatigue/Asthenie (1,5%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 4.098 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 3-21 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 3-21: 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)	Gelegentlich Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie ^a	Gelegentlich Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ^b	Sehr häufig Anämie ^a , Neutropenie ^a , Leukopenie ^a Häufig Lymphopenie ^a , Thrombozytopenie ^a	Sehr häufig Anämie ^a Häufig Neutropenie ^a , Thrombozytopenie ^a , Leukopenie ^a , Lymphopenie ^a
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Überempfindlichkeit ^a Selten Angioödem ^c	Selten Überempfindlichkeit ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit	Gelegentlich Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie ^a	Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Husten ^a , Dyspnoe ^a	Häufig Dyspnoe ^a Gelegentlich Husten ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie Häufig Stomatitis ^a , Schmerzen im Oberbauch	Häufig Erbrechen, Übelkeit Gelegentlich Diarrhö, Stomatitis ^a Selten Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Hautausschlag ^a Gelegentlich Dermatitis ^a Selten Erythema nodosum	Gelegentlich Hautausschlag ^a Selten Dermatitis ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)	Häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen ^b	Häufig Erhöhter Kreatininwert im Blut Gelegentlich Erhöhtes mittleres Zellvolumen	Selten Erhöhter Kreatininwert im Blut

a: MDS/AML schließt die bevorzugten Begriffe (*preferred terms*, PTs) akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom und myeloische Leukämie ein.
Anämie schließt die PTs Anämie, makrozytäre Anämie, Erythropenie, Abnahme des Hämatokritwertes, Abnahme des Hämoglobinwertes, normozytäre Anämie und Abnahme der Anzahl roter Blutzellen ein.
Neutropenie schließt die PTs febrile Neutropenie, Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und Abnahme der Neutrophilenanzahl ein.
Thrombozytopenie schließt die PTs Abnahme der Thrombozytenanzahl und Thrombozytopenie ein.
Leukopenie schließt die PTs Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein.
Lymphopenie schließt die PTs Abnahme der Lymphozytenanzahl und Lymphopenie ein.
Überempfindlichkeit schließt die PTs Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel und Überempfindlichkeit ein.
Dysgeusie schließt die PTs Dysgeusie und Geschmacksstörung ein.
Husten schließt die PTs Husten und produktiver Husten ein.
Dyspnoe schließt die PTs Dyspnoe und Dyspnoe bei Belastung ein.
Stomatitis schließt die PTs aphthöse Ulzeration, Ulzeration im Mund und Stomatitis ein.
Ausschlag schließt die PTs Erythem, exfoliativer Hautausschlag, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag und pruritischer Ausschlag ein.
Dermatitis schließt die PTs Dermatitis und allergische Dermatitis ein.

b: Erfasste Laborergebnisse sind unten dargestellt in den Abschnitten *Hämatologische Toxizität* und *Sonstige Laborergebnisse*

c: Beobachtet nach der Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

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

Fachinformation) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In klinischen Studien mit der Tabletten-Darreichungsform betrug die Inzidenz von Anämie 35 % (15 % mit CTCAE-Grad ≥ 3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betrugen 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

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 Patientinnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Lynparza[®] führen aus [2]:

„[...]“

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 Patientinnen 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 Patientinnen 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.

In Tabelle 3-22 sind die Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt. Die Informationen entstammen der aktuell auf der Internetseite der EMA verfügbaren EPAR-Risk-management-plan summary zu Lynparza® [3].

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige bekannte Risiken:		
Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8, Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 und 4. 	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Gezielter <i>Follow-up Safety</i>-Fragebogen Kumulative Bewertung (mit jedem jährlichen PBRR zur Verfügung gestellt)
Wichtige potenzielle Risiken:		
Neue primäre Neoplasien	Keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Gezielter <i>Follow-up Safety</i>-Fragebogen
Auswirkungen auf embryo-fetales Überleben und embryo-fetale Entwicklung	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.6, Gebrauchsinformation Abschnitt 2. 	Routine
Fehlende Information:		
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 Patientinnen 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 Patientinnen 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 Fachinformation, der EPAR-Produktinformation und der EPAR-Risk-management-plan summary 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. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: September 2022.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: EPAR - Produktinformation. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 04.10.2022]
3. European Medicines Agency (EMA). Lynparza: EPAR - Risk-management-plan summary 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/lynparza-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. [Zugriff am: 14.09.2022]

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 3-23 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 3-23 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 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	HRD-Status	„Bevor eine Behandlung mit Lynparza und Bevacizumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des EOC, FTC oder PPC begonnen wird, muss eine pathogene oder vermutlich pathogene <i>BRCA1/2</i> -Mutation und/oder genomische Instabilität bei den Patientinnen bestätigt sein, bestimmt mittels einer validierten Testmethode (siehe Abschnitt 5.1).“ (Seite 3, Abschnitt 4.2)	ja
2	Genetische Aufklärung der Patienten vor <i>gBRCA</i> -Analyse gemäß GenDG § 9	„Patienten, die positiv auf Mutationen der <i>BRCA1/2</i> -Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.2)	ja
3	Genetische Beratung der Patienten nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses - gemäß GenDG § 10		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)
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 7, 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 14, Abschnitt 4.8)</p>	ja
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 7, 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 7, Abschnitt 4.4)</p>	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)
7	Lungenuntersuchung	„Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	ja
8	Schwangerschaftstest	„Ein Schwangerschaftstest sollte bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden und regelmäßig während der Behandlung in Betracht gezogen werden.“ (Seite 10, Abschnitt 4.6)	ja
9	Untersuchungen auf MDS/AML	„Bei Verdacht auf MDS/AML, sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	ja
<p>Quelle: [1]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-23 basieren auf den Angaben der EPAR-Produktinformation von Lynparza® [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: EPAR - Produktinformation. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 04.10.2022]