

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben

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

Stand: 31.03.2023

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.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO 2014.....	16
Tabelle 3-2: Zusammenfassung des <i>Gradings</i> der epithelialen Ovarialkarzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014	18
Tabelle 3-3: Inzidenz für ICD-10 C56, C48 (Frauen) und C57 von 2011-2019 (ZfKD) und Extrapolation für 2023	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 2023	29
Tabelle 3-6: Inzidenz für ICD-10 C56, C48.1, C48.2 und C57.0 für das Jahr 2023	29
Tabelle 3-7: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz zur Zielpopulation	34
Tabelle 3-8: Prävalenz für ICD-10 C56 von 2011-2019 (ZfKD) und Extrapolation für 2023	35
Tabelle 3-9: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in der Zielpopulation.....	37
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-20: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	78
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	85

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2017-2018, je 100.000	16
Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	31

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>)
AWG	Anwendungsgebiet
BARD1	<i>BRCA1 Associated RING Domain 1</i>
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BER	Basenexzisionsreparatur
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
<i>BRCA1/2</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer susceptibility gene</i>) 1/2
<i>BRCAm</i>	<i>BRCA</i> -mutiert
BRIP1	<i>BRCA1 Interacting Protein c-terminal helicase 1</i>
CHEK2	<i>Checkpoint Kinase 2</i>
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>)
CYP	Cytochrome P450 Gruppe
DF	Durchstechflasche
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
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>)
FTC	Eileiterkarzinom (<i>Fallopian Tube Cancer</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
<i>gBRCA</i>	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation (<i>germline BRCA</i>)
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKVFinStG	GKV-Finanzstabilisierungsgesetz
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
IC50	Mittlere inhibitorische Konzentration (<i>Half Maximal Inhibitory Concentration</i>)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International statistical Classification of Diseases and related health problems</i>)
IU	<i>International Unit</i>
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
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>)
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (<i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
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>)
OCT1/OCT2	Organo-Kation-Transporter 1 und 2 (<i>Organic Cation Transporters 1 and 2</i>)
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abkürzung	Bedeutung
PALB2	<i>Partner And Localizer of BRCA2</i>
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PBRER	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (<i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i>)
P-gp	P-Glykoprotein
PPC	Primäres Peritonealkarzinom (<i>Primary Peritoneal Cancer</i>)
PSURs	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms
RAD50,51C,51D	DNA-Reparatur-Protein RAD50, RAD51C, RAD51D
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
Tabl.	Tablette(n)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (<i>Tumour-Node-Metastasis</i>)
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>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
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.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patientinnen bzw. Frauen die Rede ist.

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®) wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)-Stadien III und IV) Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*BRCA*)1/2-mutierten, *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom

angewendet, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben [1].

Das vorliegende Dossier wird nach Fristablauf zur erneuten Nutzenbewertung auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu Olaparib im genannten Anwendungsgebiet (AWG) eingereicht. Im vorliegenden Dossier erbringt AstraZeneca den Nachweis des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber *Beobachtendem Abwarten* als zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT).

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).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 14.03.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-009) im vorliegenden AWG *Beobachtendes Abwarten* als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt [2]. Der G-BA definiert dies als ein Vorgehen, bei dem regelhaft keine konkreten medizinischen Maßnahmen (wie z. B. Kontrolle von Biomarkern) durchzuführen sind. Eine Behandlung oder andere Intervention erfolgt ausschließlich patientenindividuell, symptomorientiert und nach Ermessen der behandelnden Ärzt:innen [3]. Im Rahmen der verblindeten Studie SOLO1 erhielten die Patientinnen im Interventionsarm Olaparib und im Vergleichsarm Placebo. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention während und nach Abschluss der Studientherapie wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen der Ärzt:innen festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht im Placebo-Arm dem *Beobachtenden Abwarten* und somit der im Beratungsgespräch vom 14.03.2019 durch den G-BA festgelegten zVT [2].

In einem weiteren Beratungsgespräch am 29.03.2023 (Beratungsanforderung 2023-xy) hat der G-BA *Niraparib* als alleinige zVT benannt. Der G-BA begründet dies, basierend auf den mündlichen Ausführungen der Mitarbeiter:innen der G-BA-Geschäftsstelle während des Beratungsgesprächs, mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet zum Beratungszeitpunkt. Insbesondere die Empfehlungen der S3-Leitlinie hinsichtlich der Durchführung einer Erhaltungstherapie mit Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren, Bevacizumab oder einer Kombination aus einem PARP-Inhibitor (nur Olaparib) und Bevacizumab sowie die Stellungnahmen der Fachgesellschaften zum Stellenwert der Erhaltungstherapie in der Versorgungsrealität seien für die Bestimmung der zVT durch den G-BA herangezogen worden. Die Niederschrift zu diesem Beratungsgespräch lag AstraZeneca zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vor [4].

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 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.

AstraZeneca stimmt in den für die Bestimmung der zVT zu berücksichtigenden Kriterien in Bezug auf Kriterium 4 nicht mit dem G-BA überein. Im Folgenden wird begründet, warum AstraZeneca für die vorliegende Nutzenbewertung *Beobachtendes Abwarten* oder Niraparib als angemessene zVT erachtet.

Gemäß den Empfehlungen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ *sollte* beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen. Empfohlen werden hierfür eine Therapie mit Bevacizumab, eine Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor oder eine Kombination aus Bevacizumab und PARP-Inhibitor (nur Olaparib) [5].

AstraZeneca stimmt mit dem G-BA insofern überein, als Bevacizumab im vorliegenden AWG nicht als zVT in Frage kommt, da Bevacizumab gemäß Zulassungsstatus nur dann in Betracht kommt, wenn bereits die Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab gegeben wurde. Regelmäßig schließt sich daran eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab an, welche in Kombination mit Olaparib gegeben werden kann. Eine entsprechende Nutzenbewertung zu Olaparib läuft aktuell (Verfahrensnummer 2022-11-01-D-885) [6].

Des Weiteren kann aus der o.g. Leitlinienempfehlung nicht abgeleitet werden, dass Niraparib die alleinige Therapiealternative für Olaparib im vorliegend zu bewertenden AWG darstellt und den bisherigen Therapiestandard (*Beobachtendes Abwarten*) vollständig ersetzt. Der Empfehlungsgrad B („sollte“) stellt nicht den stärksten Empfehlungsgrad dar. Die Empfehlung der Leitlinie ist keinesfalls als abschließend anzusehen [5]. Auch der G-BA äußerte sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Niraparib vom 20.05.2021 dahingehend, dass aus den vorliegenden Leitlinien (Version 4.0 vom März 2020 [7]) nicht abgeleitet werden könne, dass eine Erhaltungstherapie regelmäßig im vorliegenden AWG empfohlen werde [8], wobei auch die zum damaligen Zeitpunkt gültige S3-Leitlinie eine Empfehlung vom Empfehlungsgrad B für die Durchführung einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor enthielt [7]. Dennoch berücksichtigte der G-BA *Beobachtendes Abwarten* als Teil der zVT für Niraparib im relevanten AWG [8].

Aus Sicht von AstraZeneca wäre im Sinne der Evidenzlage somit neben Niraparib auch *Beobachtendes Abwarten* weiterhin als zVT im vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiet von Olaparib anzusehen.

Der G-BA führt darüber hinaus in den Tragenden Gründen zur Verkürzung der Befristung der Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet vom 19. Januar 2023 aus, dass „für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf [...] im Dossier die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts zum Zeitpunkt 7 Jahre nach Einschluss der letzten Studienpatientin zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie SOLO1 vorgelegt werden [sollen]“ [9]. Den Auflagen der Befristung kommt AstraZeneca mit der Vorlage dieses Dossiers nach.

Im vorliegenden Dossier erbringt AstraZeneca deshalb den Nachweis des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber *Beobachtendem Abwarten* als zVT.

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 sowie der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels 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: Januar 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-009, Olaparib zur Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-033, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen / rezidierten Ovarialkarzinoms. 2012.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-xy, Olaparib zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. 2023.

5. 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/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, HRD-positiv, Erhaltungstherapie, Kombination mit Bevacizumab). 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/898/#nutzenbewertung>. [Zugriff am: 31.03.2023]
7. 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/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.0.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
8. 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. Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7544/2021-05-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-607_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9208/2023-01-19_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.01.2023]

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 Patientinnen in der Regel zunächst keine oder nur sehr unspezifische Symptome, die oft nicht in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung gebracht 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]. Die betroffenen Patientinnen leiden in der Folge an unspezifischen Schmerzen im Becken und abdominalen Bereich, Fatigue, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen, Zunahme des Bauchumfangs ohne Gewichtszunahme, Gewichtszunahme oder -verlust, 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 Ärzt:innen, 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 des finalen Krankheitsstadiums 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 (FIGO-Stadien III und IV) 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 3-1) [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].

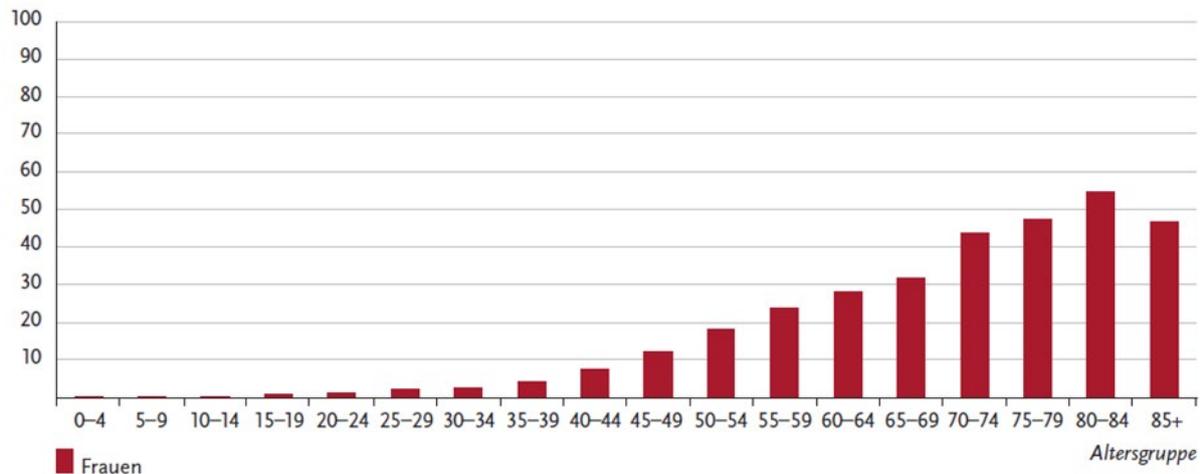


Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2017-2018, je 100.000

Quelle: [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tumorstadien, Histologie und Grading

Das Ovarialkarzinom wird anhand von Tumorstadien, der Histologie sowie Tumorgraden (*Grading*) 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 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 hat sich der Tumor bereits in das Abdomen außerhalb des kleinen Beckens oder die retroperitonealen Lymphknoten ausgebreitet. Im Stadium IV sind weiter entfernte Organe, inklusive des Pleuraraumes oder des Leber-/ Milzgewebes, 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 Ovarieneroberfläche
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 Histologietypen von Ovarialkarzinomen [16].

Etwa 90% aller Ovarialtumoren sind epithelialen Ursprungs [4]. Epitheliale Tumoren werden weiter in seröse, muzinöse, endometrioiden und klarzellige Ovarialtumoren (sowie weniger häufigere histologische Typen) unterteilt [6]. Das seröse Ovarialkarzinom ist mit 75% der häufigste Subtyp unter den fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen. Endometrioiden und klarzellige Tumoren sind mit 15-20% die nächsthäufigsten Histologietypen, gefolgt von muzinösen Subtypen [17]. 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 nach Differenzierungsgrad (*Grading*) (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 2 (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].

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst Patientinnen mit *high-grade* epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinomen im FIGO-Stadium III und IV.

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*, *BARD1*, *BRIP1* 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].

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)-Reparaturprozesse wie die Nicht-homologe Endverknüpfung angewiesen sein. Durch eine Anhäufung nicht korrekt reparierter Defekte im Genom können aus diesen Zellen Tumoren entstehen. Diese Tumoren sind aber gleichzeitig potenziell sensitiv gegenüber einer Therapie mit Olaparib, einem PARP-Inhibitor, welcher an der Basenexzisionsreparatur (BER) entscheidend beteiligt ist. Eine Blockierung von BER via PARP-Inhibition bei vorliegender *BRCA1/2*-Mutation führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Zelltod [32-34].

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 einer 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, 35]. Der entscheidende Prognosefaktor neben dem FIGO-Stadium ist der Ausgang der Primäroperation mit oder ohne vorhandenem 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 [36-41]. 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 [42-46].

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

Die empfohlene Standardtherapie für Patient:innen 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. 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) [47].

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 multiviszzerale Resektionen, z. B. an Darm, Milz, Leber und/oder Pankreas erforderlich sein [1, 48]. 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 postoperativen Tumorrest welcher im Ausmaß von 1-10 mm oder >1 cm im Körper verbleibt [45].

Bei allen Patient:innen 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, 49, 50], die in Deutschland bei nahezu 90% der Patientinnen Anwendung findet [45]. Zusätzlich zur Chemotherapie kann eine Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden [1].

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 eine Erhaltungstherapie erfolgen. Für die Erhaltungstherapie stehen je nach Vorbehandlung, Ansprechen auf die Vorbehandlung sowie dem Ergebnis der Biomarker-Testung (auf *BRCAl/2*-Mutation oder Homologe Rekombinations-Defizienz (HRD)) verschiedene Optionen zur Verfügung [1]:

- eine Monotherapie mit Bevacizumab, als Fortführung der mit der Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Bevacizumab-Behandlung
- 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 Patient:innen 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 Kompletresektionen 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 Kompletresektionsrate von mindestens 50% gefordert [45].

Mittlerweile erreicht die Mehrheit der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nach der Durchführung der Primäroperation und anschließender systemischer Therapie eine klinische Remission [51]. Diese stellt eine gute Ausgangslage für Erhaltungstherapien dar, die auf eine langfristige Tumorfreiheit und ein längeres Gesamtüberleben der Patient:innen abzielen, bisher jedoch noch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisen konnten [4, 52]. 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 aktuell gültigen, deutschen S3-Leitlinie ausdrücklich empfohlen, während zuvor lediglich die Fortführung der mit der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab empfohlen wurde [1, 53]. Die Durchführung einer Erhaltungstherapie im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nimmt inzwischen einen hohen Stellenwert in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ein.

Im Anschluss an die Tumorthherapie ist es wichtig, die Patient:innen hinsichtlich ihres physischen und psychischen Zustandes optimal zu betreuen und unter Umständen auch die Erwerbsfähigkeit wiederherzustellen. Mögliche Maßnahmen hierzu sind vielfältig und reichen von psychoonkologischer Betreuung, über Rehabilitation und Anschlussrehabilitation bis hin zu Selbsthilfegruppen. Studien zeigen, dass etwa jede dritte Frau mit Ovarialkarzinom zusätzlich an einer Depression erkrankt ist. Demzufolge wird eine psychosoziale Betreuung für

diese Patientinnen empfohlen [53]. Patient:innen, die keine oder nur eine geringe psychische Belastung aufweisen, erhalten patientenorientierte Informationen und das Angebot einer psychosozialen Beratung [54]. Die unterstützende Beratungsmaßnahme bei gynäkologischen Tumorerkrankungen, z. B. zur Bewältigung der schwierigen Notlage, ist wahrscheinlich die wertvollste Maßnahme, um die Aspekte der Lebensqualität wie Depression und Sexualfunktion für Patientinnen zu adressieren [55]. Hasenburg et al. untersuchte in einer Studie im Jahr 2010 die Beratungsangebote der ESGO-akkreditierten Zentren. Mehr als 90% dieser Zentren bieten psychoonkologische Betreuung an, die vornehmlich von Psycholog:innen durchgeführt wird [56]. Dies zeigt den Stellenwert derartiger Maßnahmen im Rahmen der onkologischen Nachsorge gynäkologischer Tumorerkrankungen.

Zudem kommt der Nachsorge der Patient:innen aufgrund des erzielten Fortschritts in der Therapie des Ovarialkarzinoms 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 die 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 Patient:innen, deren gynäkologische Krebserkrankung mehr als 5 Jahre zurückliegt, eine spezialisierte Sprechstunde an. Es soll geprüft werden, ob diese die Lebensqualität der Betroffenen verbessert [57].

Insgesamt ermöglicht der Fortschritt in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, mit einer Verbesserung der operativen Therapie und der Einführung einer zielgerichteten Erhaltungstherapie, immer mehr Biomarker-ausgewählten Patient:innen (mit *BRCA1/2*-Mutation oder HRD) lange krankheitsfrei zu leben, ein Langzeitüberleben zu erreichen oder sogar geheilt zu werden.

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

Um einen kurativen Ansatz bei der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms verfolgen zu können, ist die Qualität der Primärtherapie von großer Bedeutung [58]. Neben einer zytoreduktiven Operation und einer Platin-basierten Chemotherapie wird beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom die Durchführung einer Erhaltungstherapie empfohlen [1].

Den hohen Stellenwert der Erhaltungstherapie zeigen die Daten der Studie SOLO1 zu Olaparib als Monotherapie bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation und fortgeschrittenem Ovarialkarzinom auf. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren waren noch 52% der mit Olaparib behandelten Patientinnen rezidivfrei. Im Gegensatz dazu waren nur 22% der Patientinnen unter Placebo zu diesem Zeitpunkt rezidivfrei [59].

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 [58]. Dies entspricht genau jener vom G-BA getroffenen Definition der Patientenrelevanz von Rezidiven [60-72]. Nach dem ersten Rezidiv beträgt das mediane Überleben lediglich 17,6 Monate [73].

Rezidive treten gemäß einer Analyse der AGO-Datenbank bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom vorwiegend im Zeitraum zwischen 2 und 3 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie auf [74]. Bestätigend zeigt sich auch in der Studie SOLO1 für Patientinnen mit *BRCA1/2*-mutierter Tumorerkrankung, dass nach 4 Jahren Beobachtungszeit nur noch wenige neue Rezidive auftreten [59]. Innerhalb von 5 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 [75].

Auch die finalen 5-Jahres-Daten der Phase-III-Studie PAOLA-1 decken den Hochrisikozeitraum für die Entstehung von Rezidiven ab [76].

Valide Aussagen hinsichtlich der Rezidivrate sind inzwischen basierend auf den Studien SOLO1 und PAOLA-1 möglich.

Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Erstlinien-Erhaltungstherapie durch Olaparib bei *BRCA1/2*-mutierten Patientinnen

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

- Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens
- Eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung
- Für Patient:innen, 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%) [77].

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 [77]. 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 Expert:innen eine „nicht mehr wegzudenkende Säule der Standardtherapie beim Ovarialkarzinom in verschiedenen Krankheitsstadien“ dar [78]. Im Jahr 2019 erfolgte mit der Zulassung von Olaparib als Monotherapie für *BRCA1/2*-mutierte Patient:innen die erste Zulassung eines PARP-Inhibitors zur Erhaltungstherapie in der Erstlinie auf Basis der Daten der Studie SOLO1 [79]. 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 [80, 81].

Nachfolgend wurde im Jahr 2020 als weiterer PARP-Inhibitor Niraparib auf Grundlage der Daten der Studie PRIMA als Monotherapie zur Erhaltungstherapie ohne vorherige Biomarker-Testung zugelassen [82-84].

Patient:innen erhalten mit der ebenfalls im Jahr 2020 erfolgten Zulassung der Therapie aus Olaparib und Bevacizumab eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption mit antitumoraler Wirksamkeit, welche den therapeutischen Bedarf für Patient:innen mit *BRCA1/2*-Mutation und/oder genomischer Instabilität, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab angesprochen haben, deckt.

Die Behandlung mit Olaparib als zielgerichtete Monotherapie führt als dritte Säule der Primärtherapie für Patient:innen mit *BRCA1/2*-Mutation ohne Vorbehandlung mit Bevacizumab (z. B. aufgrund einer Kontraindikation) zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Erhalt der Lebensqualität. Das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten zytotoxischen Behandlung kann vermieden respektive hinausgezögert und die Chance auf Heilung für viele Patient:innen erhalten werden. Gleichzeitig verfügt Olaparib über ein gut handhabbares, inzwischen allen Behandler:innen bekanntes Sicherheitsprofil.

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]. Diese werden 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 Patient:innen in der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers 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, 85]. Zusätzlich wurden Daten aus Registern deutscher Bundesländer sowie aus der Studie AGO-TR-1 und der QS-OVAR herangezogen [86-92].

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 ist mit etwa 7.300 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2018 die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau [10]. Die Erkrankungsraten am Ovarialkarzinom nehmen in Deutschland seit der Jahrtausendwende deutlich ab. Die rohe Erkrankungsrate beträgt laut aktuellem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI 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 3-1) [10].

Zur Berechnung der Inzidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die einzelnen Inzidenzen von Ovarialkarzinomen (C56: Bösartige Neubildung des Ovars), Eileiterkarzinomen (C57.0: Tuba uterina) sowie primären Peritonealkarzinomen (C48.1: Näher bezeichnete Teile des Peritoneums, C48.2: Peritoneum, nicht näher bezeichnet) berücksichtigt. Als Ausgangslage 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 1999-2019 abrufbar. Anhand dieser Daten und unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends wurden die Inzidenzen (2011-2019) mittels linearer Regression bis zum Jahre 2023 extrapoliert [85, 93]:

- C56 (ZfKD): $y = -74,2x + 7.975,6$; $R^2 = 0,7364$
- C48 (ZfKD, Frauen): $y = 13,85x + 530,64$; $R^2 = 0,5017$
- C57 (ZfKD): $y = 27,183x + 689,75$; $R^2 = 0,8886$

Für das Jahr 2023 ergeben sich extrapoliert 7.011 Fälle für C56, 711 Fälle für C48 und 1.043 Fälle für C57 (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz für ICD-10 C56, C48 (Frauen) und C57 von 2011-2019 (ZfKD) und Extrapolation für 2023

Quelle	Jahr	C56	C48	C57
ZfKD	2011	8.052	563	679
ZfKD	2012	7.726	510	744
ZfKD	2013	7.737	607	770
ZfKD	2014	7.467	556	819
ZfKD	2015	7.792	643	860
ZfKD	2016	7.522	576	864
ZfKD	2017	7.401	643	902
ZfKD	2018	7.425	683	902
ZfKD	2019	7.319	618	891
Extrapolation	2023	7.011	711	1.043

Quellen: [85, 93].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Inzidenz von 7.011 im Jahr 2023 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) [87-89, 91, 92]. In den Länderregistern lagen sowohl Zahlen für den jeweils übergeordneten ICD-10-Code als auch Zahlen für die benötigten Sub-Codes vor. Anhand der Daten aus den Jahren 2007-2019 und unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends wurden die aufsummierten Werte der herangezogenen Landeskrebsregister mittels linearer Regression bis zum Jahre 2023 extrapoliert [87-89, 91-93]:

- C48 (Länder, Frauen): $y=7,9066x+117,35$; $R^2=0,8462$
 - C48.1 (Länder, Frauen): $y=3,2802x+53,654$; $R^2=0,4626$
 - C48.2 (Länder, Frauen): $y=3,2582x+20,346$; $R^2=0,7542$
- C57 (Länder): $y=12,67x+174,54$; $R^2=0,8817$
 - C57.0 (Länder): $y=9,511x+94,269$; $R^2=0,7905$

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,b} (n)	C57.0 ^{a,b} (n)	Anteil C57.0 an C57 (%)
2007	112	50	44,6	28	25	171	90	52,6
2008	133	62	46,6	22	16,5	237	133	56,1
2009	156	88	56,4	26	16,7	217	125	57,6
2010	147	76	51,7	26	17,7	217	130	59,9
2011	165	55	33,3	51	30,9	220	117	53,2
2012	145	54	37,2	38	26,2	243	144	59,3
2013	195	76	39	53	27,2	245	149	60,8
2014	174	63	36,2	45	25,9	286	186	65
2015	195	102	52,3	42	21,5	301	210	69,8
2016	178	78	43,8	43	24,2	307	214	69,7
2017	218	100	45,9	63	28,9	330	211	63,9
2018	216	102	47,2	61	28,2	298	180	60,4
2019	211	90	42,7	63	29,9	350	202	57,7
Extrapolation 2023	252	109	43,3	76	30,2	390	256	65,6

Quellen: [87-89, 91-93].

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 2023 errechnen sich für Deutschland 308 Fälle für C48.1, 215 Fälle für C48.2 und 684 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 2023

Jahr	C48	Anteil C48.1 (43,3%)	Anteil C48.2 (30,2%)	C57	Anteil C57.0 (65,6%)
2023	711 (Regression ZfKD 2011- 2019)	308	215	1.043 (Regression ZfKD 2011- 2019)	684
Quellen: [85, 93]. 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 2023 erhält man damit für das vorliegende Anwendungsgebiet 7.695-8.218 Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz für ICD-10 C56, C48.1, C48.2 und C57.0 für das Jahr 2023

Jahr	C56	C48.1	C48.2	C57.0	Gesamt
Untergrenze					
Inzidenz 2023	7.011	-	-	684	7.695
Anteil an Gesamt	91,1%	-	-	8,9%	100%
Obergrenze					
Inzidenz 2023	7.011	308	215	684	8.218
Anteil an Gesamt	85,3%	3,7%	2,6%	8,3%	100%
Quellen: [10, 93]. 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 die Auswertung der von der AGO durchgeführten Studie TR-1 [86] sowie auf Daten der QS-OVAR zurückgegriffen [90]. In der Studie AGO-TR-1 wurden 281 Patientinnen mit primär diagnostiziertem, epithelalem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Die Studie wurde an 20 Zentren in Deutschland durchgeführt und hatte das Ziel, die Prävalenz von Keimbahnveränderungen in *BRCA1/2* und anderen das Ovarialkarzinom beeinflussenden Genen in Deutschland zu erheben. Die Studie AGO-TR-1 stellt eine umfassende und für Deutschland hoch repräsentative Quelle für den deutschen Versorgungskontext dar [26]. Neben der Studie AGO-TR-1 wird zudem auf Daten des Qualitätssicherungsprogramms der AGO Organkommission Ovar (Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms; QS-OVAR) zurückgegriffen [90]. 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 3-2.

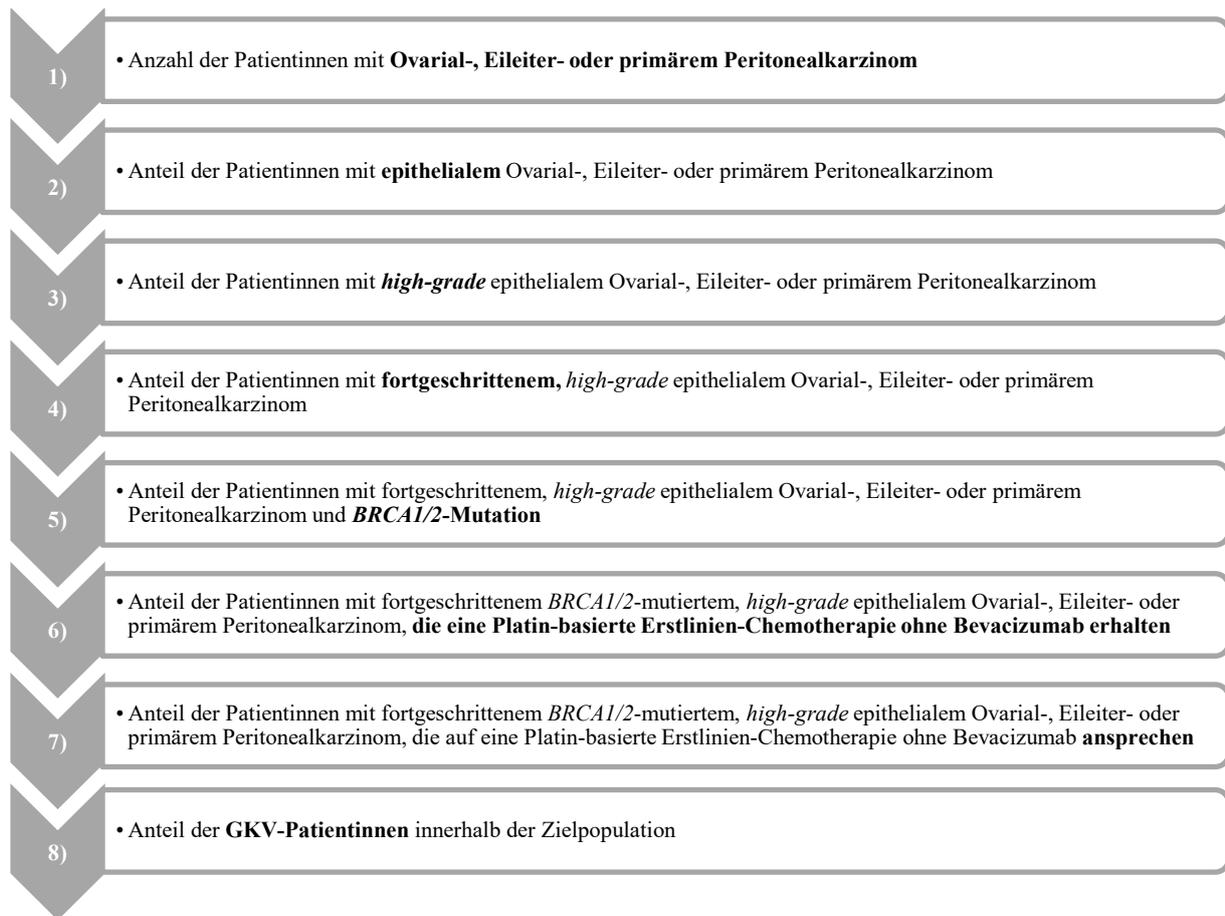


Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

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 2023 berechnete Inzidenz von 7.695-8.218 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 [94]. 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 [90]. Der prozentuale Anteil an Patientinnen mit *Borderline*-Tumoren entspricht etwa 13,6% aller Ovarialtumoren [94].

Für invasive epitheliale Karzinome errechnet sich ein Anteil von 83,9% an der Jahresinzidenz von Ovarialkarzinomen (100%-13,6%-2,5%) [93, 94]. Der Anteil von 83,9% für epitheliale Karzinome wird unverändert auf das Jahr 2023 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 [95]. 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 7.695-8.218 Neuerkrankungen für Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom im Jahre 2023 ergeben sich 6.456-7.807 Neuerkrankungen mit invasiven epithelialen Tumoren (exklusive *Borderline*-, Keimzell- und Keimstrang-Stroma-Tumoren).

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

Der Anteil an Patientinnen mit *high-grade* epitheliale Ovarialkarzinom wurde dem QS-OVAR Bericht entnommen. Bei 87,1% der Patientinnen mit primär diagnostiziertem epitheliale Ovarialkarzinom wurde in dieser Auswertung das Ovarialkarzinom histologisch den *high-grade* Tumoren zugeordnet [90].

Bezogen auf die geschätzte Anzahl von 6.456-7.807 Patientinnen mit epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom ergeben sich somit 5.623-6.800 Patientinnen mit *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.

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

Der Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epitheliale Ovarialkarzinom kann ebenfalls dem QS-OVAR Bericht entnommen werden [90]. Bei 66,9% der ausgewerteten Patientinnen mit primär diagnostiziertem epitheliale Ovarialkarzinom lag ein *high-grade* epitheliales Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (FIGO-Stadium III-IV) vor.

Ausgehend von einer geschätzten Jahresinzidenz von 6.456-7.807 Neuerkrankungen an epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom im Jahr 2023, ergeben sich

somit 4.319-5.223 Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom.

5) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom und *BRCAl/2*-Mutation

Über die gesamte Population der Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarialkarzinom lag der Anteil an Patientinnen mit einer *BRCAl/2*-Mutation in der Studie AGO-TR-1 bei 27,86% (56 von 201 Patientinnen) [86]. Bezogen auf die geschätzte Anzahl an 4.319-5.223 Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom ergeben sich somit 1.203-1.455 Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom und einer *BRCAl/2*-Mutation.

6) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem *BRCAl/2*-mutiertem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab erhalten

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf den Einsatz von Olaparib als Monotherapie in der Erhaltungstherapie. Für Patientinnen, die zusätzlich zur Chemotherapie mit Bevacizumab behandelt werden und welches im Anschluss an die Chemotherapie als Monotherapie fortgeführt wird, ist eine Erhaltungstherapie mit Olaparib als Monotherapie nicht indiziert. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wird demnach nur der Anteil an Patientinnen betrachtet, der eine Platin-basierte Chemotherapie ohne Bevacizumab erhält. In der Studie AGO-TR-1 erhielten von den 56 Patientinnen mit *BRCAl*-mutiertem, fortgeschrittenem, *high-grade* epithelialem Ovarialkarzinom 51 Patientinnen eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie im Anschluss an eine zytoreduktive Operation [86]. 24 der 51 Patientinnen erhielten zusätzlich zur Chemotherapie Bevacizumab. [86]. Im Folgenden wird daher für den Einsatz einer Platin-basierten Chemotherapie ohne Bevacizumab im Anschluss an eine zytoreduktive Operation von einem maximalen Anteil von 48,21% (27 von 56 Patientinnen) ausgegangen.

Bezogen auf die geschätzte Anzahl an 1.203-1.455 Patientinnen mit fortgeschrittenem *BRCAl/2*-mutiertem, *high-grade* epithelialem Ovarialkarzinom ergeben sich somit 580-701 Patientinnen mit fortgeschrittenem *BRCAl/2*-mutiertem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom, die eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab erhalten haben und die für eine Therapie mit Olaparib geeignet sind.

7) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem *BRCAl/2*-mutiertem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab ansprechen

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen, die auf eine vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie ohne Bevacizumab ansprechen. Gemäß Zulassungsstudie sollten die Patientinnen die Behandlung mit Olaparib spätestens 8 Wochen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Therapie beginnen [79]. In der Studie AGO-TR-1 sprachen alle

Patientinnen mit fortgeschrittenem *BRCA1/2*-mutiertem, *high-grade* epitheliales Ovarialkarzinom auf die Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab an [86].

Ableitung der Zielpopulation

Die oben beschriebenen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation werden in Tabelle 3-7 zusammengefasst. Für die Therapie mit Olaparib ergibt sich eine geschätzte Zahl von 580-701 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- und primäre Peritonealkarzinome in Deutschland 2023	100%	7.695-8.218	eigene Berechnung ^b
2) Anteil epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome (83,9-95,0% bezogen auf Schritt 1)	83,9-95,0%	6.456-7.807	[94, 95]
3) Anteil <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome (87,1% bezogen auf Schritt 2)	73,1-82,7%	5.623-6.800	[90]
4) Anteil fortgeschrittene, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome (66,9% bezogen auf Schritt 2)	56,1-63,6%	4.319-5.223	[90]
5) Anteil fortgeschrittene, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinome und <i>BRCA1/2</i> -Mutation (27, 86% bezogen auf Schritt 4)	15,6-17,7%	1.203-1.455	[86]
6) Anteil fortgeschrittene <i>BRCA1/2</i> -mutierte, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinome, die eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab erhalten ^c (48,21% bezogen auf Schritt 5)	7,5-8,5%	580-701	[86]
7) Anteil fortgeschrittene <i>BRCA1/2</i> -mutierte, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinome, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab ansprechen (100% bezogen auf Schritt 6)	7,5-8,5%	580-701	[86]
<p>a: Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen.</p> <p>b: Basierend auf einer linearen Extrapolation der jeweiligen Fallzahlen für Ovarial-, Eileiter- oder primäre Peritonealkarzinome [93].</p> <p>c: Da Bevacizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie und anschließend als Monotherapie gegeben wird, sind Patientinnen, die mit Bevacizumab vorbehandelt wurden, nicht Teil der Zielpopulation [96].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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, 85]. Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2023 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 (2011-2019) bis zum Jahr 2023 extrapoliert (C56: $y=-143,28x+22.802$; $R^2=0,8053$). Hierdurch ergeben sich 20.939 Fälle für C56 für das Jahr 2023 (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prävalenz für ICD-10 C56 von 2011-2019 (ZfKD) und Extrapolation für 2023

Quelle	Jahr	C56
ZfKD	2011	22.750
ZfKD	2012	22.485
ZfKD	2013	22.186
ZfKD	2014	21.952
ZfKD	2015	22.359
ZfKD	2016	22.200
ZfKD	2017	21.870
ZfKD	2018	21.630
ZfKD	2019	21.338
Extrapolation	2023	20.939

Quellen: [85, 93].
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 (91,1%) und C57.0 (8,9%) bezogen auf die Untergrenze bzw. von C56 (85,3%), C48.1 (3,7%), C48.2 (2,6%) und C57.0 (8,3%) 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 20.939 Fällen für C56 entspricht 85,3% bzw. 91,1% der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen. Daraus errechnet sich für Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinomen eine Prävalenz von 22.982-24.544 Patientinnen im Jahr 2023.

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 *BRCA1/2*-mutierten, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ohne Bevacizumab ansprechen, bei 7,5-8,5% aller Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom (siehe Tabelle 3-7). Angewendet auf die oben geschätzte 5-Jahres-Prävalenz von 22.982-24.544 Patientinnen erhält man für die 5-Jahres-Prävalenz im Anwendungsgebiet 1.724-2.086 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, *BRCA1/2*-mutierten,

high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen.

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“ aus dem Jahr 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 5 Jahre ist daher zunächst nicht von einer signifikanten Änderung des Trends der vorangegangenen Jahre auszugehen.

Inzidenz

Für die Entwicklung der Inzidenz der nächsten 5 Jahre wird, analog zur Berechnung der Inzidenz für das Jahr 2023, 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 [93].

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 7,5-8,5% 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 5 Jahre werden analog zur Berechnung der Prävalenz der Zielpopulation für 2023 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 5 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 5 Jahre dar.

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

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Inzidenz	577 - 699 ^a	573 - 695	569 - 692	565 - 688	561 - 685	557 - 681
Prävalenz	1.724 - 2.086	1.718 - 2.083	1.713 - 2.081	1.708 - 2.079	1.702 - 2.077	1.697 - 2.075
Basierend auf einer linearen Extrapolation der Fallzahlen aus den Jahren 2011-2019 des ZfKD des RKI [85, 93] und einem Anteil der Zielpopulation an der Gesamtheit der Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom von 7,5-8,5%. 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	580-701	520-628
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 *BRCAl/2*-mutierten, *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen, hergeleitet. Daraus hervorgehend liegt die Inzidenz bei ca. **580-701** Patientinnen. Da gemäß Zulassungsstudie die Patientinnen die Behandlung mit Olaparib spätestens 8 Wochen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Therapie beginnen sollten [79], 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 [79]. 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, 01.02.2023) eine Zahl von 73.930.442 Versicherten aus, darunter sind 38.316.712 Frauen [97]. Angerechnet auf eine weibliche Gesamtbevölkerung von 42.776.337 (Stand 30.09.2022) [98] resultiert daraus ein Anteil von 89,60% GKV-Versicherten. Mangels konkreter Zahlen zur Situation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, *high-grade* epitheliale 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 **520-628 GKV-Patientinnen** im Jahr 2023 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	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Erheblicher Zusatznutzen	520-628
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 bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen *BRCA1/2*-mutierten, *high-grade* epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, besteht basierend auf den für die Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnissen der Studie SOLO1 in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation ohne Einschränkung.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung,

Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels dienten die aktuellen, für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Darüber hinaus wurde 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 Ergebnisse der Studie AGO-TR-1 [86], der QS-OVAR [90], auf die Daten des ZfKD des RKI [85] sowie auf Krebsregister deutscher Bundesländer [87-89, 91, 92] 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 der „Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms auf Basis der AGO Qualitätssicherung QS-OVAR“ (Stand: 28.07.2020) [90] in den folgenden Abschnitten beschrieben. Für die Auswertung der AGO-TR-1 wird die Methodik entsprechend des Dokuments „Prevalence of BRCA in patients with primary or platinum sensitive recurrent ovarian cancer. AGO-TR 1. Zwischenbericht Nr. 3.1 (Mai 2019). Deskriptive Analyse zur Charakterisierung der primär-Diagnostizierten Kohorte“ (Stand: 27.05.2019) [86] beschrieben.

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 3 Jahre, seit 2008 für mindestens 4 Jahre nachbeobachtet, die Beobachtung der Kohorte von 2016 wurde auf 5 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 3. Quartal 2004, 2008, 2012 und 2016 neu diagnostizierten Patientinnen. Ebenso wird der Rezidiv- und Überlebensstatus dieser Patientinnen im *Follow-up* über 4 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 [45].

Daten der QS-OVAR Kohorte 2016

In die Patientendokumentation der QS-OVAR Kohorte 2016 wurden 928 im 3. Quartal 2016 primär diagnostizierte Patientinnen eingeschlossen. 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 [99, 100]. 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 3. Quartal 2016 wurden 928 Patientinnen eingeschlossen. Die Anzahl an eingeschlossenen Patientinnen im 3. Quartal 2016 entspricht damit einem Anteil von 64,2% an der Inzidenz der invasiven epithelialen Karzinome für ein Quartal in Deutschland in 2016.

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

Die Zielpopulation wurde anhand der Daten der QS-Ovar wie folgt definiert:

- Patientinnen mit primär *high-grade* epitheliale Ovarialkarzinom (definiert durch serös-papilläre, endometrioid oder klarzellige Histologie mit *Grading* G \geq 2)
- Patientinnen mit primär fortgeschrittenem *high-grade* epitheliale Ovarialkarzinom (FIGO III + IV)

Methodik der Studie AGO-TR-1

Bei der Studie AGO-TR-1 handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, nationale und multizentrische Studie, in die 281 Patientinnen mit primär diagnostiziertem, epitheliale Ovarialkarzinom an 20 Zentren in Deutschland eingeschlossen wurden. Das Ziel der Studie war die Prävalenz von Keimbahnveränderungen in *BRC1/2* und anderen das Ovarialkarzinom

beeinflussenden Genen in Deutschland zu erheben. Die Studie AGO-TR-1 stellt eine umfassende und für Deutschland hoch repräsentative Quelle für den deutschen Versorgungskontext dar.

Ein- und Ausschlusskriterien der Studie AGO-TR-1

Einschlusskriterien:

- Die schriftliche Einwilligung wurde eingeholt
- Frauen mit Ovarialkarzinom im Alter von ≥ 18 Jahren
- Frauen mit der Erstdiagnose eines epithelialen Ovarialkarzinoms oder Frauen mit einem diagnostizierten platinsensiblen rezidivierenden Ovarialkarzinom (z. B. Frauen, die in der Erstlinientherapie eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben und keinen Nachweis einer Progression für mindestens 6 Monate nach der letzten Gabe des platinhalten Regimes in der initialen Behandlung zeigen)
- Mehrere vorherige platinhaltige Therapien sind erlaubt

Ausschlusskriterien:

- Nicht-epitheliale Ovarialmalignome
- Platinresistente oder platinrefraktäre Erkrankung
- Nicht vorhandenes in Paraffin eingeschlossenes Tumorgewebe

Definition der Zielpopulation anhand der Auswertung der AGO-TR-1 für das vorliegende Dossier

Zur Fragestellung der Epidemiologie gemäß der Indikation von Olaparib im vorliegenden Dossier wurde innerhalb der Studienpopulation der AGO-TR-1 die Subgruppe der Patientinnen mit Primärdiagnose ausgewertet.

Die Zielpopulation wurde anhand der Daten der Studie AGO-TR-1 wie folgt definiert:

- Patientinnen mit fortgeschrittenem *high-grade* epitheliale Ovarialkarzinom und *BRCA1/2*-Mutation,
- Patientinnen mit primär fortgeschrittenem *high-grade* epitheliale Ovarialkarzinom und Platin-basierter primärer Chemotherapie ohne Bevacizumab
- Patientinnen mit primär fortgeschrittenem *high-grade* epitheliale Ovarialkarzinom, die auf die Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen, wobei das Tumoransprechen nicht explizit erfasst wurde, sondern das Nicht-Vorliegen einer Progression innerhalb von 3 Monaten nach letzter gegebener Chemotherapie als Näherung verwendet wurde.

Übertragbarkeit der Auswertung der Studien AGO-TR-1 und QS-OVAR

Die Datenerhebung im Rahmen der Studie AGO-TR-1 und der QS-OVAR unterliegt einem hohen Qualitätsstandard. Die erhobenen Daten werden als verlässlich eingestuft. Eine gute Übertragbarkeit der Daten auf die Patientinnen der Zielpopulation ist gegeben, da sowohl die Daten der Studie AGO-TR-1 als auch die Daten der QS-OVAR aus dem deutschen Versorgungskontext stammen.

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/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
2. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. Eight 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: 12.01.2023]
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/ki

- [d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile](#). [Zugriff am: 09.01.2023]
11. Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Lamparter C, Kerkmann M, Du Bois A. Daten zur Therapie des Ovariakarzinoms 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*. 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. Incorvaia 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. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Querleu D, Ray-Coquard I, Classe JM, Aucouturier 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.
43. 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.

44. 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.
45. 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.
46. NHS Scotland. Ovarian Cancer - Clinical Quality Performance Indicators (v4.0 June 2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx. [Zugriff am: 12.01.2023]
47. 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.
48. 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: 12.01.2023]
49. 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.
50. 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.
51. DiSilvestro P, Alvarez Secord A. Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer: Is it ready for prime time? *Cancer Treat Rev*. 2018;69:53-65.
52. Elyashiv O, Wong YNS, Ledermann JA. Frontline Maintenance Treatment for Ovarian Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(8):97.
53. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_3_2018/_LL_Ovarialkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
54. DKG Krebsgesellschaft. dkg-web.gmbh. Patientenratgeber Gynäkologische Tumoren. 2016.
55. Hersch J, Juraskova I, Price M, Mullan B. Psychosocial interventions and quality of life in gynaecological cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*. 2009;18(8):795-810.
56. Hasenburg A, Amant F, Aerts L, Pascal A, Achimas-Cadariu P, Kesic V, et al. Psycho-oncology: structure and profiles of European centers treating patients with gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(9):1520-4.

57. Survivorship Clinic. Sprechstunde für Langzeitüberlebende mit gynäkologischer Tumorerkrankung als neue Versorgungsform. 2021. Verfügbar unter: <https://survivorship-clinic.de/>. [Zugriff am: 12.01.2023]
58. Mahner S, Wölber L, Hilpert F, Baumann K, Kommoss S, N DG. Innovationen in der medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms. Gynäkologe. 2014;47:1-8.
59. 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.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.01.2023]
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5650/2019-03-22_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-383_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.01.2023]
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5590/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.01.2023]
63. 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 - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6013/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_nAWG_D-446_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.01.2023]
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib (Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5649/2019-03-22_AM-RL-XII_Trametinib_D-384_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.01.2023]
65. 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 - Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante

- Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.01.2023]
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der ArzneimittelRichtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.01.2023]
67. 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 - Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7845/2021-09-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-668_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8262/2022-02-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
71. 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 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
72. 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 - Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, lokal fortgeschritten oder entzündlich oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvanz).

2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7682/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-631_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
73. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2605-12.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® (Olaparib) 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2023.
80. 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/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.0.pdf. [Zugriff am: 12.01.2023]
81. Sehoul J. Primär- und Rezidivtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *Trillium Krebsmedizin.* 2020(TK Heft 4).
82. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. Zejula® (Niraparib) 100 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2022.
83. 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: 12.01.2023]
84. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. Zejula® (Niraparib) 100 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022.
85. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: Inzidenz und Prävalenz für C48; C56; C57. Datenstand vom 13. September 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no

- [de.html;jsessionid=F0B4C291298D052051FC76F3FAFDED04.1_cid372](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=F0B4C291298D052051FC76F3FAFDED04.1_cid372). [Zugriff am: 10.01.2023]
86. Harter P. Prevalence of BRCA in patients with primary or platinum sensitive recurrent ovarian cancer. AGO-TR 1. Zwischenbericht Nr. 3.1 (Mai 2019). Deskriptive Analyse zur Charakterisierung der primär-Diagnostizierten Kohorte. 2019.
87. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. Datenstand: 15. Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#!/database/age>. [Zugriff am: 10.01.2023]
88. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. Datenstand: 04. Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#!/database/timeline>. [Zugriff am: 10.01.2023]
89. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. Datenstand: 01. Juli 2022. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#!/database/age/>. [Zugriff am: 10.01.2023]
90. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Kerkmann M, Lamparter C, et al. Daten zur Therapie des Ovariakarzinoms 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.
91. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. Datenstand: 30. Juni 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>. [Zugriff am: 10.01.2023]
92. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) für C48, C48.1, C48.2, C57, C57.0. Datenstand: 18. Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#!/database/timeline/>. [Zugriff am: 10.01.2023]
93. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung für die Jahre 2023-2027 und Ableitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
94. Trent Cancer Registry. Overview of Ovarian Cancer in England: Incidence, Mortality and Survival. 2012.
95. 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.
96. Roche Registration GmbH. Fachinformation. Avastin® (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2022.
97. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar 2023. Stand: 1. Februar 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_2023_bf.pdf. [Zugriff am: 08.02.2023]
98. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2022 auf Grundlage des Zensus von 2011. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>. [Zugriff am: 08.02.2023]

99. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer*. 2003;97(10 Suppl):2615-30.
100. 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 3-19 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 Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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				
Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365 Tage ^a	1 Tag pro Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Beobachtendes Abwarten</i>	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	patientenindividuell unterschiedlich		
Niraparib		kontinuierlich, 1x täglich 2 Filmtabletten	365 Tage ^b	1 Tag pro Behandlung
<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 2 Jahre begrenzt (dies entspricht insgesamt 730 Tagen).</p> <p>b: Die Behandlung mit Niraparib sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress fortgeführt werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Olaparib

Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation können die Patientinnen die Behandlung 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, fortführen. Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen nach 2 Jahren, die nach Ansicht der Ärzt:innen weiterhin von einer fortdauernden Behandlung profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden [1]. Da die Dauer der Therapie von der Progression der Grunderkrankung abhängig ist, lässt sich kein allgemeingültiger Behandlungsmodus angeben. Es wird für alle nachfolgenden Berechnungen von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer ausgegangen.

Die empfohlene Dosis Olaparib ist 300 mg (2 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).

Beobachtendes Abwarten

Die Zusammensetzung unterstützender Maßnahmen im Rahmen von *Beobachtendem Abwarten* sowie auch die Häufigkeit der möglichen Anwendung dieser Maßnahmen werden patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patientinnen entsprechend angepasst und können daher nicht quantifiziert werden.

Niraparib

Gemäß Empfehlung der aktuellen Fachinformation können die Patientinnen die Behandlung bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortführen [2]. Da die Dauer der Therapie von der Progression der Grunderkrankung abhängig ist, lässt sich kein allgemeingültiger Behandlungsmodus angeben. Es wird für alle nachfolgenden Berechnungen von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer ausgegangen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Niraparib ist 200 mg (2 Tabletten à 100 mg) einmal täglich [2]. Für Patientinnen mit einem Gewicht von ≥ 77 kg und einer Thrombozytenzahl $\geq 150.000/\mu\text{L}$ bei Therapiebeginn wird in der Fachinformation eine Anfangsdosisdosis von 300 mg Niraparib empfohlen [2]). Gemäß Mikrozensus 2021 liegt das durchschnittliche Körpergewicht bei Frauen in Deutschland bei 69,2 kg [3], daher wird für das vorliegende Dossier von einer Anfangsdosis von 200 mg ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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			
Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	kontinuierlich, 2x täglich 2 Filmtabletten	365 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Beobachtendes Abwarten</i>	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	patientenindividuell unterschiedlich	
Niraparib		kontinuierlich, 1x täglich 2 Filmtabletten	365 ^b
<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 2 Jahre begrenzt (dies entspricht insgesamt 730 Tagen).</p> <p>b: Die Behandlung mit Niraparib sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress fortgeführt werden.</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 3-14 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 3-14: 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				
Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	365 Tage ^a	600 mg (≙ 4 Tabl.) (2x täglich 2 Tabl. à 150 mg)	219.000 mg (≙ 1.460 Tabl.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Beobachtendes Abwarten</i>	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	patientenindividuell unterschiedlich		
Niraparib	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	365 Tage ^b	200 mg (≙ 2 Tabl.) (1x täglich 2 Tabl. à 100 mg)	73.000 mg (≙ 730 Tabl.)
a: Die Gabe von Olaparib ist in der Regel auf 2 Jahre begrenzt (dies entspricht insgesamt 730 Tagen).				
b: Die Behandlung mit Niraparib sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress fortgeführt werden.				

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert
--

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 (2 Tabletten à 150 mg) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (4 Tabletten) [1]. Der Jahresverbrauch beträgt 219.000 mg, dies entspricht 1.460 Tabletten.

Beobachtendes Abwarten

Die Zusammensetzung unterstützender Maßnahmen im Rahmen von *Beobachtendem Abwarten* sowie auch die Häufigkeit der möglichen Anwendung dieser Maßnahmen werden patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patientinnen entsprechend angepasst und können daher nicht quantifiziert werden.

Niraparib

Gemäß Vorgabe der aktuellen Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Niraparib 200 mg (2 Tabletten à 100 mg einmal täglich) [2]. Der Jahresverbrauch beträgt 73.000 mg, dies entspricht 730 Tabletten.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Olaparib	Lynparza® (AstraZeneca) 4.945,66 € (Packung mit 112 Tabletten à 150 mg)	4,465,10 € (4.945,66 €–478,56 €–2,00 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Beobachtendes Abwarten</i>	nicht bezifferbar	
Niraparib	Zejula® (GlaxoSmithKline) 5.955,03 € (Packung mit 84 Tabletten à 100 mg)	5.375,65 € (5.955,03 €–577,38 €–2,00 €)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.02.2023) 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 12% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens (gemäß GKV-Finanzstabilisierungsgesetz [GKVFinStG] gültig vom 01.01.2023 bis 31.12.2023): 478,56 €
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V: 2,00 € (gemäß GKVFinStG gültig bis Januar 2025)

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 3-16 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 3-16: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Nicht zutreffend		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Beobachtendes Abwarten</i>	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Nicht zutreffend		
Niraparib		Nicht zutreffend		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Olaparib

Für Olaparib werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei früheren Verfahren zu Olaparib [4, 5].

Beobachtendes Abwarten

Für *Beobachtendes Abwarten* fallen die zusätzlichen GKV-Kosten patientenindividuell an. Eine genaue Auflistung ist daher nicht möglich.

Niraparib

Für Niraparib werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei früheren Verfahren zu Niraparib [6, 7].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Olaparib	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<i>Beobachtendes Abwarten</i>	Nicht zutreffend
Niraparib	Nicht zutreffend
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Olaparib

Für Olaparib werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei früheren Verfahren zu Olaparib [4, 5].

Beobachtendes Abwarten

Für *Beobachtendes Abwarten* fallen die zusätzlichen GKV-Kosten patientenindividuell an. Eine genaue Auflistung ist daher nicht möglich.

Niraparib

Für Niraparib werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei früheren Verfahren zu Niraparib [6, 7].

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-18: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Nicht zutreffend	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Beobachtendes Abwarten</i>	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Nicht zutreffend	
Niraparib	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Nicht zutreffend	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib ^a	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	58.205,77 €	-	-	58.205,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Beobachtendes Abwarten</i> ^a	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen <i>BRCA1/2</i> -mutierten, <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	nicht bezifferbar			
Niraparib ^a		46.716,96 €	-	-	46.716,96 €
Quelle: [8]					
a: Für Olaparib und Niraparib werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt. Für <i>Beobachtendes Abwarten</i> fallen die zusätzlichen GKV-Kosten patientenindividuell an. Eine genaue Auflistung ist daher nicht möglich.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten

sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

BRCA1/2-Testung

Der Fachinformation von Olaparib ist zu entnehmen, dass vor Einleitung der Therapie mit Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet der Nachweis einer schädigenden oder vermutet schädigenden *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn und/oder im Tumor mittels einer validierten Testmethode bestätigt worden sein muss [1].

Kontraindikationen und Hinweise bei besonderen Populationen

- 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 Grad 1 entsprechend der Allgemeinen Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (CTCAE) sein).
- Bei Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile darf Lynparza[®] nicht angewendet werden.
- Lynparza[®] sollte 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.
- Während der Lynparza[®]-Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis darf 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 (z. B. Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue/Asthenie, Neutropenie, Thrombozytopenie), sofern dies als notwendig erachtet wird
- Patientinnen, die eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen
- Patientinnen, bei denen myelodysplastisches Syndrom (MDS) und/oder 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 sowie bei einer bestätigten Pneumonitis.

In der Studie SOLO1 brachen 11,9% der Patientinnen im Olaparib-Arm und 3,1% der Patientinnen im Placebo-Arm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (vgl. 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 Abschnittes ergeben sich keine erheblichen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten, die über die bereits genannte Spanne hinausgehen.

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 entstammen der Fachinformation [1]. Der Preis des zu bewertenden Arzneimittels wurde der Lauer-Taxe entnommen (<http://www.lauer-fischer.de>, Stand: 01.02.2023). Die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte (Herstellerrabatt und Apothekenrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V 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: Januar 2023.
2. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation. Zejula® (Niraparib) 100 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022.
3. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus 2021- Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>. [Zugriff am: 31.01.2023]
4. 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: 12.01.2023]
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: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6286/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.01.2023]
 6. 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. Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7544/2021-05-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-607_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]
 7. 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. Niraparib (Neubewertung nach Fristablauf (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom)) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7681/2021-07-15_AM-RL-XII_Niraparib_D-643_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]
 8. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2023.

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 [gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation]

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

Auswahl der Patienten

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei BRCA-mutiertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom:

Bevor eine Behandlung mit Lynparza® zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms (*epithelial ovarian cancer*, EOC), Eileiterkarzinoms (*fallopian tube cancer*, FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (*primary peritoneal cancer*, PPC) begonnen wird, müssen für die Patientinnen pathogene oder vermutlich pathogene Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene (*BRCA*) 1 oder 2 in Keimbahn und/oder Tumor mittels einer validierten Testmethode bestätigt worden sein. Patienten, die positiv auf Mutationen der *BRCA1/2*-Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.

Dosierung

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

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

Dauer der Behandlung

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei BRCA-mutiertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom:

Patientinnen können die Behandlung 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 profitieren können, können länger als 2 Jahre behandelt werden.

Es liegen keine Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten für eine erneute Erhaltungstherapie mit Lynparza® nach dem ersten oder einem später aufgetretenen Rezidiv bei Ovarialkarzinom-Patientinnen vor (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 ≤ 30 ml/min) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden. Lynparza[®] darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Der Patient sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (*Child-Pugh*-Klassifikation A oder B) kann Lynparza[®] ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (*Child-Pugh*-Klassifikation C) wird Lynparza[®] nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden.

Patienten nicht kaukasischer Abstammung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 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 [gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation]

Hämatologische Toxizität

Bei Patienten, die mit Lynparza[®] behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza[®] erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten \leq CTCAE-

Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza[®] unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden. Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza[®] klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Die Gesamtinzidenz des myelodysplastischen Syndroms/der akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) bei Patienten, die in klinischen Studien Lynparza[®] als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-*Follow-up*) erhielten, betrug < 1,5%, mit einer höheren Inzidenz bei Patientinnen mit *BRC*Am Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom. Diese Patientinnen hatten mindestens zwei vorangegangene Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten und wurden über 5 Jahre nachbeobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patienten, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen < 6 Monaten und > 4 Jahren.

Bei Verdacht auf MDS/AML sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn nach den Untersuchungen aufgrund der länger anhaltenden hämatologischen Toxizität MDS/AML bestätigt wird, sollte Lynparza[®] abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei mit Lynparza[®] behandelten Patienten sind venöse thromboembolische Ereignisse, vorwiegend Fälle von Lungenembolie, ohne konsistentes klinisches Muster aufgetreten. Bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ebenfalls eine Androgenentzugstherapie erhielten, wurde eine höhere Inzidenz im Vergleich zu den anderen zugelassenen Indikationen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Venenthrombose und einer Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Patienten mit einem venösen thromboembolischen Ereignis (VTE) in der Vorgeschichte können ein höheres Risiko für ein erneutes Auftreten haben und sollten entsprechend überwacht 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 [gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation]

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib

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

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{max} von Olaparib um 42% (90%-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 Stoffwechsellenzyme und Transportproteine reduzieren. Die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).

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

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von 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 [gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation]

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lynparza[®] nicht schwanger werden und bei Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Ein Schwangerschaftstest sollte bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden und regelmäßig während der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza[®], während der Therapie und noch 6 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza[®] zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, es sei denn, Enthaltbarkeit ist die gewählte Verhütungsmethode (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen.

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

Empfängnisverhütung bei Männern

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

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei der Ratte bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der humantherapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Olaparib bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus von Olaparib sollte Lynparza[®] jedoch während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie und noch 6 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza[®] kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. (Siehe vorherigen Abschnitt „Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung“ für weitere Informationen über Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests.)

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten ermittelt, die eine Lynparza[®]-Monotherapie mit bekannter Patientenexposition erhielten. Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 3-20 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 3-20: 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*	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 Stomatitis ^a , Diarrhö 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 Unterhautgewebes	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
Gefäßerkrankungen	Häufig Venöse Thromboembolie ^a	Häufig Venöse Thromboembolie ^a
<p>a: MDS/AML schließt die bevorzugten Begriffe (<i>preferred terms</i>, 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. Venöse Thromboembolie schließt die PTs Embolie, Lungenembolie, Thrombose, tiefe Venenthrombose, Thrombose der Vena Cava und Venenthrombose ein.</p> <p>b: Erfasste Laborergebnisse sind unten dargestellt in den Abschnitten Hämatologische Toxizität und Sonstige Laborergebnisse</p> <p>*Beobachtet nach der Markteinführung.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gab es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Anämie war die häufigste Nebenwirkung des CTCAE-Grades ≥ 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 35,2% (14,8% mit CTCAE-Grad ≥ 3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betrugen 16,4%, 11,1% bzw. 2,1%. 15,6% der mit Olaparib behandelten Patienten benötigten eine oder mehrere Bluttransfusionen. Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Olaparib und Abnahmen des Hämoglobins wurde gezeigt. In klinischen Studien mit Lynparza[®] betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Abnahmen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 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. 51%. 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.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei Männern mit mCRPC, die Olaparib plus Abirateron als Erstlinientherapie erhielten (PROpel-Studie), betrug die Inzidenz für venöse thromboembolische Ereignisse 8% im Olaparib-plus-Abirateron-Arm und 3,3% im Placebo-plus-Abirateron-Arm. In dieser Studie betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 170 Tage (Bereich: 12 bis 906 Tage). Die Mehrheit der Patienten erholte sich von dem Ereignis und konnte die Olaparib-Behandlung mit medizinischer Standardtherapie fortführen.

Patienten mit signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung waren ausgeschlossen. Für kardiovaskuläre Ausschlusskriterien wird auf die Fachinformation für Abirateron (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) verwiesen.

Sonstige Laborergebnisse

In klinischen Studien mit Lynparza[®] betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Erhöhungen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert beim Blutkreatinin-Spiegel ca. 11%. Daten aus einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine mittlere Erhöhung bis zu 23% gegenüber Baseline, die im Zeitverlauf konsistent blieb und nach dem Behandlungsabbruch zur Baseline zurückkehrte, ohne offensichtliche klinische Folgen. 90% der Patienten hatten Baseline-Kreatininwerte von CTCAE-Grad 0 und 10% von CTCAE-Grad 1.

Gastrointestinale Toxizität

Übelkeit wurde im Allgemeinen sehr früh berichtet, das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Lynparza[®]. Erbrechen wurde in frühen Phasen der Behandlung mit Lynparza[®] berichtet mit erstem Auftreten bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten zwei Monate. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen

traten bei der Mehrzahl der Patienten intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.

Bei der Erstlinien-Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms trat bei den Patientinnen Übelkeit (77% unter Olaparib, 38% unter Placebo), Erbrechen (40% unter Olaparib, 15% unter Placebo), Diarrhö (34% unter Olaparib, 25% unter Placebo) und Dyspepsie (17% unter Olaparib, 12% unter Placebo) auf. Übelkeit führte bei 2,3% der mit Olaparib behandelten Patientinnen zum Absetzen der Therapie (CTCAE-Grad 2) und bei 0,8% der mit Placebo behandelten Patientinnen (CTCAE-Grad 1); 0,8% bzw. 0,4% der mit Olaparib behandelten Patientinnen brachen die Therapie ab aufgrund von Erbrechen bzw. Dyspepsie von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 2). Keine der mit Olaparib oder mit Placebo behandelten Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Diarrhö ab. Keine der mit Placebo behandelten Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Erbrechen oder Dyspepsie ab. Übelkeit führte zu Therapieunterbrechungen bzw. Dosisreduktionen bei 14% bzw. 4% der mit Olaparib behandelten Patientinnen. Erbrechen führte zu Unterbrechungen bei 10% der mit Olaparib behandelten Patientinnen; keine der mit Olaparib behandelten Patientinnen reduzierte die Dosierung aufgrund von Erbrechen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

Für Patienten nicht kaukasischer Abstammung sind begrenzte Daten zur Sicherheit verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

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

Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu Überdosierung mit Olaparib vor. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten, die über zwei Tage eine Tagesdosis von bis zu 900 mg der Olaparib-Tabletten eingenommen hatten, wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet. Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt und es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza®. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und den Patienten symptomatisch behandeln.

Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]

C 4 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung [gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation]

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung [gemäß Abschnitt 6.6. der Fachinformation]

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für Patient:innen 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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (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 Patient:innen 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 Patient:innen 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 3-21 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 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche 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 PBREER 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 embryofetales Überleben und embryofetale Entwicklung	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.6, Gebrauchsinformation Abschnitt 2. 	Keine
Fehlende Information:		
Langzeiteffekte von/potenzielle Langzeittoxizität gegenüber Olaparib	Keine	Keine
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 Patient:innen 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 Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der 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: Januar 2023.

2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza: EPAR - Produktinformation. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 10.02.2023]
3. European Medicines Agency (EMA). Lynparza: EPAR - Risk-management-plan summary. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/lynparza-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. [Zugriff am: 10.02.2023]

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 3-22 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 3-22 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 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	BRCA-Status	„Bevor eine Behandlung mit Lynparza zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des <i>high-grade</i> epithelialen Ovarialkarzinoms (<i>epithelial ovarian cancer</i> , EOC), Eileiterkarzinoms (<i>fallopian tube cancer</i> , FTC) oder primären Peritonealkarzinoms (<i>primary peritoneal cancer</i> , PPC) begonnen wird, müssen für die Patientinnen pathogene oder vermutlich pathogene Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene (<i>BRCA</i>) 1 oder 2 in Keimbahn und/oder Tumor mittels einer validierten Testmethode bestätigt worden sein.“ (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	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Genetische Beratung der Patienten nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses - gemäß GenDG § 10	den nationalen Vorschriften angeboten werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.2)	nein
4	Großes Blutbild	„Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4) „Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).“ (Seite 14, Abschnitt 4.8)	ja
5	Hämatologische Untersuchung	„Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	ja
6	Analyse des Knochenmarks und/oder zytogenetische Blutanalyse	„Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	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 8, 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 8, 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 3-22 basieren auf den Angaben der EPAR-Produktinformation von Lynparza® [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 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. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 10.02.2023]