

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza™)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.05.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen von Olaparib im Vergleich zu „Beobachtung“	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber der „Beobachtung“	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten der Studie 19 für Patientinnen mit *BRCA*-Mutation. 14

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
<i>b.i.d.</i>	zweimal am Tag (bis in die)
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>) 1, 2
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FOSI	<i>FACT/NCCN Ovarian Symptom Index</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall survival</i>)
PARP	Polyadenosine 5' diphosphoribose polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression free survival</i>)
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
RD	Risikodifferenz
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (<i>time to first subsequent therapy</i>)
TOI	Trial Outcome Index
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (<i>time to second subsequent therapy</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Julia Büchner
Position:	Vice President Pricing & Market Access
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3233
Fax:	04103 70 87 3233
E-Mail:	Julia.Buechner@astrazeneca.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olaparib
Handelsname:	Lynparza™ 50 mg Hartkapseln
ATC-Code:	L01XX46

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Olaparib ist mit einem innovativen Wirkprinzip der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse. Die gezielte Wirkungsweise mit dem Angriffspunkt DNA-Reparatur führt zum gezielten Absterben von Tumorzellen über den mit Olaparib erstmals in der Tumorthapie etablierten Mechanismus der „Synthetischen Letalität“.

Eierstockkrebs gehört zu den aggressivsten Tumoren und ist die zweithäufigste bösartige Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane. Bei einem Teil der erkrankten Frauen liegen *loss of function*-Mutationen in den *BRCA1*- und/oder *BRCA2*-Genen vor. Diese Mutationen führen zum Ausfall eines wichtigen zellulären DNA-Reparaturmechanismus – der homologen Rekombination. Es besteht somit eine sogenannte „homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)“. Diese Mutation ist die Grundlage der Wirkung von Olaparib als ersten Vertreter von Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP)-Inhibitoren. PARP-Proteine sind essentieller Bestandteil der DNA-Einzelstrangbruchreparatur. Bindet Olaparib an das aktive Zentrum von PARP, verhindert es die Dissoziation des Enzyms von der DNA. Treffen die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt, führt dies bei replizierenden Zellen zu Doppelstrangbrüchen. Diese können bei Vorliegen einer HRD nicht durch homologe Rekombination repariert werden und fehleranfällige Mechanismen werden aktiviert. Die genomische Instabilität kann so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt, da Tumorzellen im Verhältnis zu normalen Zellen ein höheres Vorkommen von DNA-Schäden aufweisen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch den Nachweis einer *BRCA*-Mutation können selektiv Patientinnen mit HRD identifiziert und gezielt mit Olaparib behandelt werden, die aufgrund des Wirkmechanismus am meisten von der Therapie mit dem PARP-Inhibitor profitieren.

Der Einsatz von Olaparib als Erhaltungstherapie beim rezidiertem Ovarialkarzinom bewirkt eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verlängerung der Krankheitskontrolle und damit eine Verzögerung weiterer, mit starken Nebenwirkungen behafteter, intravenös zu applizierender systemischer Therapien. Die orale Darreichungsform bedeutet zudem eine deutliche Erleichterung des Alltags und der Selbstbestimmtheit der Patientinnen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>BRCA</i> -mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) <i>high-grade</i> serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).	16.12.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom mit vorliegender <i>BRCA</i> -Mutation	nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Am 06.12.2007 wurde Olaparib für die „Behandlung des Ovarialkarzinoms“ als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Designation*) ausgewiesen. Da bereits zugelassene Therapieoptionen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms in der EU verfügbar sind, kam der Bewertung des *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) für einen ‚erheblichen Nutzen‘ (*significant benefit*) der Olaparib-Therapie eine zentrale Rolle zu. Mit der Schwere der Erkrankung, der Prävalenz und diesem ‚erheblichen Nutzen‘ wurden alle Kriterien für ein *Orphan Drug* erfüllt und die Zulassung für Lynparza™ als Arzneimittel für seltene Leiden am 16.12.2014 von der Europäischen Kommission erteilt. Für solche Arzneimittel gilt gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Es sei jedoch betont, dass nach derzeitigem medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand in der Indikation von Olaparib, d.h. für die Erhaltungstherapie beim rezidierten Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie weder zweckmäßige nichtmedikamentöse Behandlungsansätze noch zweckmäßige Arzneimitteltherapien zur Verfügung stehen. Aus diesem Grunde wurde auch durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 29.10.2014 (Beratungsanforderung 2014-B-082) „Beobachtung“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Fall benannt, dass Olaparib die Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro überschreiten würde. In der Zulassungsstudie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

D0810C00019 erhielten Patientinnen verblindet Olaparib oder Placebo. Jegliche weitere medizinische Intervention während und nach Abschluss der Studientherapie wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht der Definition von „Beobachtung“.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Zulassungsstudie D0810C00019 zeigen für Olaparib einheitlich einen klaren, bisher nicht erreichten und langfristigen Vorteil in der Wirksamkeit sowie eine gute Verträglichkeit gegenüber dem Vergleichsarm „Beobachtung“ (vgl. Abbildung 1).

Das mediane Gesamtüberleben zeigte einen numerischen Vorteil von 3 Monaten zugunsten von Olaparib (34,9 zu 31,9 Monate), es bestand jedoch ein erhöhtes Verzerrungspotential durch Folgetherapien mit einem PARP-Inhibitor bei einem Teil der Patientinnen im Placebo-Arm. Eine explorative post-hoc Analyse unter Ausschluss aller Zentren mit Behandlungswechsel vermied diese Verzerrung und zeigte einen signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil für Olaparib im Median um 8,3 Monate (HR [95%-KI]: 0,52 [0,28;0,97]; $p=0,03893$; 34,9 zu 26,6 Monate).

Der Endpunkt bestätigter Progress wurde anhand zweier Operationalisierungen ausgewertet: dem radiologisch bestätigten Progress (PFS) und dem klinisch bestätigten Progress (TFST). Die Ergebnisse zeigten statistisch signifikant und klinisch relevant eine Überlegenheit von 6,9 Monaten beim PFS (HR [95%-KI]: 0,18 [0,10;0,31]; $p<0,00001$; 11,2 zu 4,3 Monate) sowie eine Verzögerung von 9,4 Monaten bis zur Notwendigkeit einer Folgetherapie (HR [95%-KI]: 0,33 [0,22;0,50]; $p<0,00001$; 15,6 zu 6,2 Monaten).

Auch die Zeit bis zum zweiten klinisch bestätigten Progress (TSST) präsentierte einen statistisch signifikanten und langfristigen Vorteil der Olaparib-Therapie, so dass die zweite Folgetherapie um 8,6 Monate verzögert wurde (HR [95%-KI]: 0,44 [0,29;0,67]; $p=0,00013$; 23,8 zu 15,2 Monate).

Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte

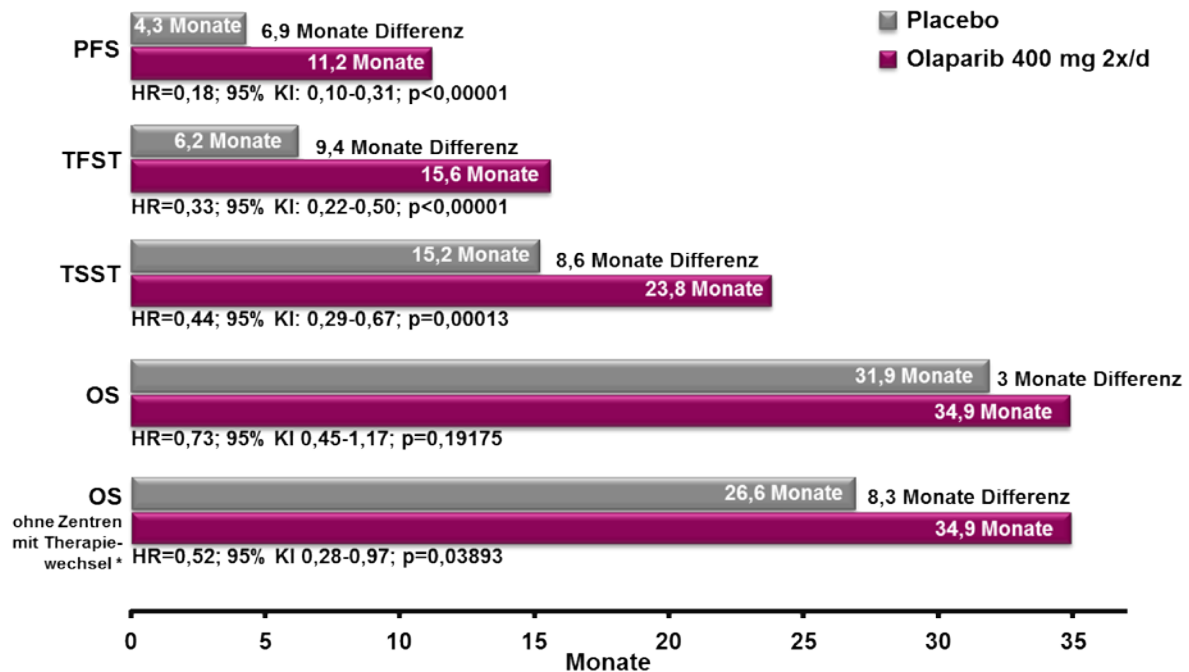


Abbildung 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten der Studie 19 für Patientinnen mit *BRCA*-Mutation.

* Gesamtüberleben unter Ausschluss aller Zentren, an denen ein Teil der Patientinnen mit Placebo, einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie erhalten hat.

d: Tag, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben, PFS: progressionsfreies Überleben, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie.

Die patientenberichtete Lebensqualität, gemessen anhand des krankheitsspezifischen und validierten Fragebogens FACT-O, der Subskala TOI sowie der Symptomskala FOSI zeigte keinen statistisch signifikanten, aber einen numerischen Vorteil für Olaparib (Tabelle 1-8). Hierbei ist es wichtig hervorzuheben, dass die Lebensqualität unter Olaparib weitgehend stabil blieb. Dies verdeutlicht, dass eventuelle Nebenwirkungen das Patientenbefinden in der Regel nicht nachhaltig beeinträchtigten.

Die mittlere Therapiedauer betrug für Olaparib ~1,4 und für Placebo ~0,6 Jahre. Aufgrund der großen Diskrepanz durch die Verlängerung der rezidivfreien Zeit mit Olaparib, sind Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) mittels naiver Raten nur bedingt aussagekräftig und können zuungunsten von Olaparib verzerrt sein. Diese Unterschiede wurden methodisch durch Inzidenzdichte- und Ereigniszeitanalysen berücksichtigt. Ein wichtiger Aspekt ist auch, dass Olaparib nicht mit einem aktiven Komparator sondern gegen „Beobachtung“ verglichen wurde.

Die Anzahl der Patientinnen mit einem UE, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von mindestens 5% (Anämie, Fatigue) und SUE waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen. Die Inzidenzdichte der UE betrug für Olaparib 12,21 und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für Placebo 7,43 und war statistisch signifikant zuungunsten von Olaparib (IDV [95%-KI]: 1,64 [1,16;2,32]; p=0,0049). Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE war im Placebo-Arm statistisch signifikant länger (HR [95%-KI]: 1,76 [1,23;2,51; p=0,0019). Die naiven Analysen sowie die Kaplan-Meier-Kurve für das erste Auftreten eines UE verdeutlichen, dass es sich um schwer erkrankte Patientinnen handelt, die bereits im ersten Monat fast alle ein UE erlitten haben (97,3% im Olaparib- und 93,5% im Placebo-Arm).

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten vermehrt unter Olaparib auf (OR [95%-KI]: 2,21 [1,20;4,05]; p=0,0104), allerdings nur am Anfang der Behandlung (HR [95%-KI]: 2,03 [1,07;3,83]; p=0,0293). Das Inzidenzdichteverhältnis hingegen war statistisch nicht signifikant (IDV [95%-KI]: 1,21 [0,61;2,43]; p=0,5857).

Nur ein sehr geringer Anteil der Patientinnen (6,8%) beendete die Olaparib-Therapie aufgrund von UE. Dies zeigt deutlich, dass potentielle Nebenwirkungen gut behandelbar und für die Mehrheit der Patientinnen wenig belastend waren.

Subgruppenanalysen zeigten über alle Endpunkte hinweg keine systematischen und klinisch relevanten Effektmodifikationen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen von Olaparib im Vergleich zu „Beobachtung“

Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib 400 mg b.i.d.		Beobachtung		Olaparib vs. Beobachtung
Lebensqualität					
Responder Verbesserung	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert
FACT-O	63	17 (27,0)	53	11 (20,8)	1,38 [0,58;3,39] 0,4687
TOI	64	16 (25,0)	53	10 (18,9)	1,37 [0,56;3,46] 0,4916
FOSI	66	14 (21,2)	56	9 (16,1)	1,41 [0,56;3,70] 0,4723
Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung	N	n (%) Mediane Zeit in Monaten	N	n (%) Mediane Zeit in Monaten	HR [95%-KI] p-Wert
FACT-O	63	39 (61,9) 3,2	53	31 (58,5) 4,4	1,04 [0,65;1,69] 0,86910
TOI	64	33 (51,6) 5,7	53	29 (54,7) 3,7	0,80 [0,48;1,34] 0,39521
FOSI	66	45 (68,2) 2,8	56	35 (62,5) 3,7	1,15 [0,74;1,81] 0,52975

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Olaparib 400 mg b.i.d.		Beobachtung		Olaparib vs. Beobachtung
Unerwünschte Ereignisse					
Anzahl Patienten mit	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert
UE	74	72 (97,3)	62	58 (93,5)	2,48 [0,44;14,04] 0,3035
SUE	74	16 (21,6)	62	6 (9,7)	2,57 [0,94;7,05] 0,0658
Therapieabbrüche aufgrund UE	74	5 (6,8)	62	0 (0,0)	n.b.
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	74	29 (39,2)	62	11 (17,7)	2,99 [1,34;6,66] 0,0074
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ - Anämie	74	4 (5,4)	62	1 (1,6)	3,49 [0,38;32,03] 0,2699
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ - Fatigue	74	6 (8,1)	62	1 (1,6)	5,38 [0,63;45,98] 0,1241

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom mit vorliegender <i>BRCA</i> -Mutation	ja Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ein rezidiviertes Ovarialkarzinom ist nach dem gegenwärtigen medizinischen Kenntnisstand unheilbar und die erwartete 5-Jahresüberlebensrate der betroffenen Frauen liegt deutlich unter 42%. Die Hauptziele einer Rezidivtherapie sind das Hinauszögern eines erneuten Rezidivs, die Erhaltung einer erzielten Tumorremission und damit eine Verlängerung der Krankheitskontrolle und damit Verzögerung weiterer Therapien sowie der Erhalt der Lebensqualität für die Patientin.

Mit Olaparib werden die Therapieanforderungen an eine Erhaltungstherapie für die klar definierte Population von Patientinnen mit vorliegender *BRCA*-Mutation in einem bisher nicht erreichten Maße erfüllt. Die Ergebnisse der pivotalen, multizentrischen, randomisierten und doppelblinden Studie D0810C00019 zeigen mit einer Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität) sehr deutliche, sowohl klinisch relevante als auch patientenrelevante Vorteile einer Erhaltungstherapie mit Olaparib gegenüber dem bislang praktizierten Vorgehen („Beobachtung“). Olaparib erzielte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, ein verlängertes rezidivfreies Intervall und damit eine deutliche Verzögerung der Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie. Dabei ist die Therapie mit Olaparib nur mit einer leichten Erhöhung des Auftretens von unerwünschten Ereignissen verbunden, die sich aber nicht nachhaltig negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen niederschlägt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Schwere der unheilbaren Erkrankung ergibt sich gegenüber „Beobachtung“, im Einklang mit § 5, Abs. 7 AMNutzV, aufgrund:

- einer für die betroffenen Frauen weit mehr als moderaten Verlängerung der Überlebenszeit,
- einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und
- einer spürbaren Linderung der Erkrankung,

ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Dieser setzt sich aus den patientenrelevanten Endpunkten wie folgt zusammen:

Die meisten neueren Studien beim rezidivierten Ovarialkarzinom, die innovative Therapien untersucht haben, erzielten gute Ergebnisse beim PFS, jedoch waren die Unterschiede beim Gesamtüberleben relativ gering. Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens durch Olaparib um 8,3 Monate im Vergleich zum Standard ohne Erhaltungstherapie bedeutet einen bisher nicht erreichten erheblichen Zugewinn der Überlebenszeit für die Patientinnen.

Ebenso signifikant und klinisch relevant verlängerte die Olaparib-Therapie um 6,9 bzw. 9,4 Monate die Zeit bis zum radiologisch bestätigten sowie bis zum klinisch bestätigten Progress. Für die betroffenen Patientinnen bedeutet dies eine anhaltende Tumorremission, damit eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

entsprechend verlängerte rezidivfreie Zeitspanne sowie eine deutliche Verzögerung der nächsten systemischen Chemotherapie, die mit Belastungen durch schwere Nebenwirkungen verbunden ist. Auch über diese Folgetherapie hinaus bleibt der positive Effekt von Olaparib bestehen, denn auch der Zeitraum bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie zeigt sich signifikant um 8,6 Monate verlängert.

Für betroffene Frauen ergibt sich somit eine sehr deutliche Verzögerung des Krankheitsverlaufs, die auch in einer Verlängerung des Überlebens mündet. Zusammen mit der oralen Darreichungsform, der Möglichkeit der Therapie im häuslichen Kontext und der Integration in den Alltag, erfüllt dies das existenzielle Bedürfnis der betroffenen Patientinnen nach Verminderung und Verzögerung von Leid und Verlust an Selbstbestimmung.

Durch die sehr effektive Behandlung mit Olaparib in Bezug auf die patientenrelevante Zeitverlängerung bis zum Progress besteht in der Studie eine hohe Diskrepanz zwischen den mittleren Behandlungsdauern mit Olaparib (~ 1,4 Jahre) und Placebo (~ 0,6 Jahre). Die reine Betrachtung zu unerwünschten Ereignissen kann somit in starkem Maße zuungunsten von Olaparib verzerrt sein. Einige, aber nicht alle, der durchgeführten Analysen zeigten für jegliche UE und für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Olaparib. In den anderen UE-Kategorien traten keine signifikanten Unterschiede auf. Bei dem Vergleich eines wirksamen Arzneimittels mit einem nicht aktiven Komparator, sollte die Identifizierung von kausalen Zusammenhängen zum Sicherheitsprofil jedoch nicht allein anhand von p-Werten erfolgen, ohne dabei die klinische Relevanz zu berücksichtigen. Nur ein sehr geringer Anteil der Patientinnen (6,8 %) beendete die Olaparib-Therapie aufgrund von UE. Dieses zeigt deutlich, dass potentielle Nebenwirkungen gut behandelbar und für die Mehrheit der Patientinnen wenig belastend waren.

Gleiches spiegelt sich in den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, für die keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Olaparib und „Beobachtung“ bestanden. Jedoch war der Anteil an Patientinnen, die während der Behandlung mit Olaparib eine Verbesserung der Lebensqualität verzeichneten numerisch höher. Bezogen auf die Therapieziele der Erhaltungstherapie ist hervorzuheben, dass die hier zuvor beschriebenen Verlängerungen im Gesamtüberleben und des rezidivfreien Intervalls nicht durch negative Einflüsse, z. B. durch Nebenwirkungen, auf die Lebensqualität gemindert werden und damit ebenso im Einklang mit dem Bedürfnis betroffener Frauen nach Verminderung und Verzögerung von Leid sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber der „Beobachtung“

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Beträchtlich
Bestätigter Progress	Beträchtlich
Zweiter klinisch bestätigter Progress	Beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unter kontinuierlicher Behandlung mit Olaparib wurde weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung gemessen.
Unerwünschte Ereignisse	Unter kontinuierlicher Behandlung mit Olaparib wurde insgesamt kein vermehrtes Auftreten von UE gemessen.
Gesamtabwägung	Beträchtlich

Zusammenfassend lässt sich mit Olaparib als zielgerichtete Therapieoption aufgrund der klaren Überlegenheit bei den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität und Morbidität ein spürbarer Fortschritt für die Behandlung von Patientinnen erzielen, die von dieser schweren, bislang unheilbaren Krebserkrankung betroffen sind.

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

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

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

Eierstockkrebs gehört zu den weniger häufigen malignen Neubildungen, stellt aber mit einem Fünf-Jahres-Überleben von ~42% und einem Anteil von 5,6% der jährlichen, durch Krebs verursachten Sterbefälle bei Frauen ein sehr ernstzunehmendes Gesundheitsproblem dar.

Die Erkrankung tritt vornehmlich im fortgeschrittenen Alter auf – das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 69 Jahren. Das hohe Durchschnittsalter der Patientinnen bedingt eine hohe Rate an Komorbiditäten, die sowohl die Therapie als auch in besonderem Maße die Prognose beeinflussen. Bei etwa 5–10% der Fälle tritt die Erkrankung jedoch auch bereits vor dem 45. Lebensjahr auf.

Zahlreiche Risikogene wurden für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs identifiziert. *BRCA1* und *BRCA2* gelten dabei als sogenannte hoch penetrante Gene, deren Mutation mit einer 5- bis zu 20-fachen Risikoerhöhung einhergeht. Mutationen beider Gene können aber ebenso ohne erbliche Vorbelastung ausschließlich sporadisch im Tumor auftreten.

Trotz primärer operativer Tumorsektion mit anschließender Chemotherapie tritt bei etwa 70% der Patientinnen innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv auf. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen folgen später weitere Rezidive, dabei reduziert sich die rezidivfreie Zeit zwischen den Behandlungslinien kontinuierlich.

Patientinnen berichten über psychologische Beeinträchtigungen mit Angstzuständen und Depressionen. Einschränkungen der physischen, berufsbedingten, sozialen, familiären und sexuellen Funktionsfähigkeit sind ebenfalls häufig. Zu den durch die Krankheit selbst bedingten Symptomen, stellen die zahlreichen und teilweise sehr schweren Nebenwirkungen der Chemotherapie zusätzliche Belastungen für die Patientinnen dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Ein rezidiviertes Ovarialkarzinom ist nach dem gegenwärtigen medizinischen Kenntnisstand unheilbar.

Eine chemotherapeutische Standardbehandlung geht immer mit teilweise erheblichen, therapiebedingten Nebenwirkungen wie z. B. hämatologische Toxizität, Leukozytopenie, Neurotoxizität sowie Erbrechen und Übelkeit einher, die letzten Endes auch die Dosis und Zyklenzahl limitieren. Daher ist das Hauptziel einer Erhaltungstherapie die möglichst lange Aufrechterhaltung der Remission und damit das Hinauszögern einer erneuten Chemotherapie.

In der Gesamtschau der aktuellen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten für eine Erhaltungstherapie besteht ein hoher Bedarf an

- innovativen und zielgerichteten Therapieoptionen ohne schwerwiegende Toxizitäten und ohne negativen Einfluss auf nachfolgende Therapielinien,
- Therapien, die eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen,
- Therapien, die nach Abschluss der systemischen Chemotherapie jeweils die Zeit bis zu einem erneuten Rezidiv und einer damit verbundenen weiteren Chemotherapie signifikant verlängern können.

Durch den Nachweis einer *BRCA*-Mutation können selektiv Patientinnen identifiziert und gezielt mit Olaparib behandelt werden, die aufgrund der homologen Rekombinationsdefizienz am meisten von der Therapie mit dem PARP-Inhibitor profitieren.

Die Resultate der klinischen Erprobung von Olaparib belegen, dass die Substanz den genannten therapeutischen Bedarf in der Zielpopulation erfüllt, da

- Olaparib die rezidivfreie Zeit bis zur Notwendigkeit einer erneuten systemischen Chemotherapie für die Patientinnen signifikant verlängert;
- Olaparib wirksam ist, dies aber nicht mit zusätzlichen schwerwiegenden und für die Patientinnen belastenden Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen einhergeht;
- Olaparib die Wirksamkeit von nachfolgenden systemischen Therapien nicht beeinträchtigt, sondern ein positiver Effekt langfristig erhalten bleibt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom mit vorliegender <i>BRCA</i> -Mutation	ca. 192–602
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom mit vorliegender <i>BRCA</i> -Mutation	Gesamte durch das Anwendungsgebiet definierte Zielpopulation	Beträchtlich	ca. 192–602
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom mit vorliegender BRCA-Mutation	106.230,97 €	20.396.346,24– 63.951.043,94 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
20.396.346,24–63.951.043,94 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom mit vorliegender BRCA-Mutation	Gesamte durch das Anwendungsgebiet definierte Zielpopulation	106.230,97 €	20.396.346,24–63.951.043,94 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
20.396.346,24–63.951.043,94 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Rezidiertes Platin-sensitives Ovarialkarzinom mit vorliegender BRCA-Mutation	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Vor Behandlungsbeginn mit LynparzaTM muss bei den Patientinnen eine *BRCA*-Mutation (in der Keimbahn und/oder dem Tumor) nachgewiesen sein. Der *BRCA*-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode festgestellt werden.

Mit der momentanen Erstattungssituation zu *Companion Diagnostics* besteht jedoch eine große Unsicherheit und Hürde zur Anwendung gezielter Therapien in der Onkologie. Die Erstattung der genetischen *BRCA*-Mutationstestung für eine Therapieplanung ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) bisher nicht spezifisch abgebildet. Die Abrechnung über die GOP 11.440 bis 11.443 kann nur bei entsprechender familiärer Vorbelastung und im Rahmen der Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes erfolgen. Eine Abrechnung über die GOP 11.322 (Gensequenzierung nach Sanger) ist zwar möglich, aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten jedoch mindestens kritisch zu bewerten. Im Hinblick auf die Versorgungssicherheit, eine schnelle Verfügbarkeit des Testergebnisses, die Ergebnissicherheit (Sensitivität und Spezifität) sowie die Wirtschaftlichkeit ist nur die Testung mittels *Next Generation Sequencing* (NGS) sinnvoll. Um einer Versorgungslücke vorzubeugen, ist es erforderlich, dass der EBM zeitnah angepasst wird. Es wird eine abrechnungsfähige GOP für das NGS zur Feststellung einer *BRCA*-Mutation im Rahmen der Therapieplanung beim Ovarialkarzinom benötigt.

Die Behandlung mit LynparzaTM sollte durch einen Arzt erfolgen, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Die Patientinnen sollten die Behandlung spätestens acht Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie beginnen und bis zur Progression der Grunderkrankung fortführen. Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist eine Therapieunterbrechung oder eine Dosisreduktion möglich.

Die Anwendung bei Patientinnen mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-fache des oberen Normwerts) wird nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bei Stillen während der Behandlung und einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis.

Patientinnen sollten die Behandlung erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben. Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen. Weitere Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zum Umgang mit hämatologischer Toxizität sind Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen.

Wenn ein myelodysplastisches Syndrom und/oder akute myeloische Leukämie während der Therapie festgestellt werden, wird eine entsprechende Behandlung empfohlen.

Bei Auftreten von neuen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder einer radiologischen Anomalie, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und sofort eine Untersuchung erfolgen. Bei einer Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und die Patientin entsprechend behandelt werden.

Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden, da es den Fötus schädigen kann.

Eine Olaparib-Anwendung zusammen mit starken CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren sollte vermieden werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung nötig ist, wird eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen und die Behandlung gemäß Dosisreduktionsstrategie empfohlen.

Im Rahmen des EU-Zulassungsprozesses kam das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) zu dem Schluss, dass für Lynparza keine Risiko-Minimierungsmaßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Produktinformation hinausgehen.